FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nintedanib Stada 100 mg cápsulas blandas EFG
Nintedanib Stada 150 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nintedanib Stada 100 mg cápsulas blandas EFG
Cada cápsula blanda contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg de nintedanib.

Nintedanib Stada 150 mg cápsulas blandas EFG
Cada cápsula blanda contiene nintedanib esilato equivalente a 150 mg de nintedanib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Nintedanib Stada 100 mg cápsulas blandas EFG
Cápsula de color melocotón, opaca, oblonga (de 16 mm de longitud), impresa con "NT 100" en tinta roja.

Nintedanib Stada 150 mg cápsulas blandas EFG
Cápsula de color marrón, opaca, oblonga (de 17 mm de longitud), impresa con "NT 150" en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nintedanib está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Nintedanib también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo (ver sección 5.1).

Nintedanib está indicado en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad para el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Nintedanib está indicado en adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

4.2. Posología y forma de administración

Adultos: El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades para las que está aprobado nintedanib.
Pacientes pediátricos: El tratamiento debe iniciarse solo tras la intervención de un equipo multidisciplinar (clínicos, radiólogos, patólogos) con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes.

Posología

Adultos

- *Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)*
- *Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo*
- *Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia.
La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido.
Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis
Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de nintedanib (ver las secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con nintedanib se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos). Si un paciente adulto no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con nintedanib se debe suspender.

Si la diarrea, las náuseas y/o los vómitos persisten a pesar de un tratamiento de apoyo adecuado (que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos). En caso de diarrea, náuseas y/o vómitos intensos persistentes a pesar del tratamiento sintomático, se debe suspender el tratamiento con nintedanib (ver sección 4.4).

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con nintedanib se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día en pacientes adultos), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día en pacientes adultos) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Para las recomendaciones específicas de reducción de la dosis para el manejo de las reacciones adversas en la población pediátrica, ver Tabla 1.

Niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad

- *Tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas*
- *Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

Se debe supervisar periódicamente el crecimiento y se recomienda evaluar la alteración de los cartílagos epifisarios mediante un estudio de imagen ósea anual en pacientes que tengan las epífisis abiertas. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten signos de afectación del crecimiento o de alteraciones en los cartílagos epifisarios (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Se debe realizar una exploración dental oral periódicamente al menos cada 6 meses hasta que haya finalizado el desarrollo de la dentición (ver las secciones 4.4 y 4.8).

La dosis recomendada de nintedanib para los pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años de edad se basa en el peso del paciente y se administra dos veces al día, con una diferencia de aproximadamente 12 horas (ver Tabla 1). La dosis se debe ajustar en función del peso durante el curso del tratamiento.

Tabla 1: Dosis de nintedanib y recomendación de dosis reducida en miligramos (mg) en función del peso corporal en kilogramos (kg) para pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años de edad

Intervalo de peso	Dosis de nintedanib	Dosis reducida de nintedanib
13,5** - 22,9 kg	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día	25 mg (una cápsula de 25 mg) dos veces al día
23,0-33,4 kg	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día	50 mg (dos cápsulas de 25 mg) dos veces al día
33,5-57,4 kg	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día	75 mg (tres cápsulas de 25 mg) dos veces al día
57,5 kg o más	150 mg (una cápsula de 150 mg o seis cápsulas de 25 mg) dos veces al día	100 mg (una cápsula de 100 mg o cuatro cápsulas de 25 mg) dos veces al día
***La dosis reducida** se recomienda en niños y adolescentes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y para el manejo de reacciones adversas en la población pediátrica. Para más información sobre el manejo de las reacciones adversas al medicamento, ver más arriba.		
****Peso inferior a 13,5 kg:** Se debe interrumpir el tratamiento si el peso del paciente disminuye por debajo de 13,5 kg.		

Nota: para dosis inferiores a 100 mg, se deben usar otros medicamentos disponibles en el mercado que contengan nintedanib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 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 pacientes de edad avanzada. 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 (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes adultos y pediátricos 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
En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), la dosis recomendada de nintedanib es de 100 mg dos veces al día, administrado con aproximadamente 12 horas de diferencia. En pacientes pediátricos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se recomienda una dosis inicial reducida (ver tabla 1). En pacientes adultos y pediátricos 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 adultos y pediátricos con insuficiencia hepática clasificada como Child-Pugh B y C. No se recomienda tratar con nintedanib a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Nintedanib no se debe usar en niños (ver las secciones 4.8 y 5.1).

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

La cápsula no se debe abrir ni partir (ver sección 6.6). Las cápsulas de nintedanib se pueden tomar con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudin de chocolate, y se deben tragar inmediatamente sin masticarlas para garantizar que las cápsulas permanezcan intactas.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6).
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los ensayos clínicos, la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa fue de intensidad leve a moderada y se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con nintedanib puede reanudarse a una dosis reducida o a la dosis completa (ver sección 4.2). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con nintedanib se debe suspender.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. En ensayos clínicos, las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con nintedanib en hasta el 2,1 % de los pacientes y los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento con nintedanib en hasta el 1,4 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida o a la dosis completa (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con nintedanib se debe suspender.

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 nintedanib no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de nintedanib (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por el fármaco con el tratamiento con nintedanib, incluido daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los episodios hepáticos ocurren en los tres primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con nintedanib y durante el primer mes de tratamiento con nintedanib. Después, se debe controlar a los pacientes a intervalos regulares durante los siguientes dos meses de tratamiento y de ahí en adelante de forma periódica, por ejemplo, en cada visita del paciente o

siempre que esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA) en sangre, gamma-glutamiltransferasa (GGT), ver sección 4.8) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con nintedanib, así como vigilar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con nintedanib se puede reanudar a la dosis completa o reiniciar a una dosis reducida, que después se podrá aumentar a la dosis completa (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, p.ej., ictericia, el tratamiento con nintedanib se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

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

Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver sección 4.2, Ajustes de la dosis).

Hemorragia

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

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. 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.

En los ensayos clínicos en pacientes adultos, los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia (2,5 % con nintedanib frente al 0,7 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con nintedanib frente al 0,9 % con placebo en el ensayo INBUILD; 0,7 % con nintedanib frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). En los ensayos INPULSIS, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo tratado con nintedanib (1,6 %) que en el grupo tratado con placebo (0,5 %), mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de nintedanib y de placebo. En el ensayo INBUILD, se observó infarto de miocardio con una frecuencia baja: 0,9 % con nintedanib y 0,9 % con placebo. En el ensayo SENSCIS, se observó infarto de miocardio con una baja frecuencia en el grupo de placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo de nintedanib.

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.

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

aneurisma.

Tromboembolismo venoso
En los ensayos clínicos, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir episodios tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica
En los ensayos clínicos en pacientes adultos, la frecuencia de los casos de perforación fue de hasta el 0,3 % en ambos grupos de tratamiento. 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.

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

Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en el periodo poscomercialización.
El SEPR es un trastorno neurológico (confirmado mediante una imagen por resonancia magnética) que puede manifestarse con cefalea, hipertensión, alteraciones visuales, convulsiones, letargo, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas y que puede ser mortal. Se han notificado casos de SEPR con otros inhibidores del VEGF.
Si se sospecha un SEPR, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib. No hay experiencia sobre el reinicio del tratamiento con nintedanib en pacientes que han experimentado previamente SEPR, por lo que la decisión se basará en el criterio del médico.

Hipertensión
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.
Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco $\leq$ 2 l/min/m^2 o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENSCIS.
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.

Administración conjunta con pirfenidona
En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 5.2). Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas.
No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT
En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib (ver sección 5.1). Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Población pediátrica
Los datos sobre el uso de nintedanib en pacientes pediátricos se limita a un pequeño subgrupo de enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes (ver sección 5.1). Este subgrupo no cubre todas las etiologías asociadas a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva en pacientes pediátricos.

Existen más dudas sobre la magnitud del beneficio del tratamiento en pacientes pediátricos que en adultos.

En los pacientes pediátricos también se deben seguir las precauciones anteriormente indicadas para pacientes adultos.

Para las recomendaciones específicas de reducción de la dosis en la población pediátrica, ver Tabla 1.

A continuación se detallan las particularidades para la población pediátrica:

Desarrollo y crecimiento óseos
Se observaron alteraciones reversibles en los cartílagos epifisarios en estudios preclínicos (ver sección 5.3). En el ensayo clínico pediátrico, no se observaron reducciones significativas de la tasa de crecimiento durante el tratamiento con nintedanib. Sin embargo, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

Se debe supervisar periódicamente el crecimiento y se recomienda evaluar la alteración de los cartílagos epifisarios mediante un estudio de imagen ósea anual en pacientes que tengan las epífisis abiertas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que presenten signos de afectación del crecimiento o de alteraciones de los cartílagos epifisarios.

Trastornos del desarrollo dental
Se observaron trastornos del desarrollo dental en estudios preclínicos (ver sección 5.3). En el ensayo clínico pediátrico, no se confirmó el riesgo de trastornos del desarrollo dental.
Como medida de precaución se debe realizar periódicamente un examen dental bucal al menos cada 6 meses hasta la finalización del desarrollo de la dentición.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glicoproteína-P (gp-P)
Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). La 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 específico 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 (p. ej., ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) 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 (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

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 anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa (ver sección 5.2).

La administración conjunta de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

Embarazo
No existe información sobre el uso de nintedanib en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en 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 (ver sección 4.3) y se deben realizar pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con nintedanib, según proceda.

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

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con nintedanib, se debe suspender el tratamiento y la paciente debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto.

Lactancia
No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna. Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (≤ 0,5 % de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/ lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con nintedanib.

Fertilidad
Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de que afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

4.7. 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas
La Tabla 2 incluye un resumen de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y la categoría de frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia

Término preferido del sistema de clasificación de órganos	**Fibrosis pulmonar idiopática**	**Otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo**	**Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Apetito disminuido	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Deshidratación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos			
Infarto de miocardio	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares			
Sangrado (ver sección 4.4)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Daño hepático inducido por el fármaco	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimashepáticas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartatoaminotransferasa (AST)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamil-transferasa (GGT)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			

Erupción	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alopecia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
Proteinuria	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas específicas

Diarrea
En los ensayos clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue el acontecimiento gastrointestinal más frecuente notificado. En la mayoría de los pacientes, el episodio fue de intensidad leve a moderada. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). En la Tabla 3 se muestra una descripción general de los episodios de diarrea notificados en los ensayos clínicos:

Tabla 3: Diarrea en los ensayos clínicos a lo largo de 52 semanas

	INPULSIS		**INBUILD**		**SENSCIS**	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Diarrea	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrea grave	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrea que da lugar a la reducción de la dosis de nintedanib	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrea que da lugar a la suspensión de nintedanib	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Aumento de las enzimas hepáticas
En los ensayos INPULSIS, el aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % frente al 2,6 % de los pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente. En el ensayo INBUILD, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 22,6 % frente al 5,7 % de los pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente. En el ensayo SENSCIS, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 13,2 % frente al 3,1 % de los pacientes tratados con nintedanib y placebo, respectivamente. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta.
Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

Sangrado
En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron sangrado fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con nintedanib o similar entre los grupos de tratamiento (10,3 % con nintedanib frente al 7,8 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 11,1 % con nintedanib frente al 12,7 % con placebo en el ensayo INBUILD; 11,1 % con nintedanib frente al 8,3 % con placebo en el ensayo SENSCIS). El acontecimiento de sangrado notificado más frecuente fue epistaxis no grave. Se produjeron acontecimientos de sangrado graves con una frecuencia baja en los dos grupos de tratamiento (1,3 % con nintedanib frente al 1,4 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con nintedanib frente al 1,5 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,4 % con nintedanib frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS).
Los acontecimientos de sangrado del periodo de poscomercialización afectan, entre otros, al aparato gastrointestinal, al aparato respiratorio y al sistema nervioso central, siendo los más frecuentes los acontecimientos gastrointestinales (ver sección 4.4).

Proteinuria
En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron proteinuria fue baja y similar entre los grupos de tratamiento (0,8 % con nintedanib frente al 0,5 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 1,5 % con nintedanib frente al 1,8 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,0 % con nintedanib frente al 0,0 % con placebo en el ensayo SENSCIS). No se ha notificado síndrome nefrótico en los ensayos clínicos. En el

periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con nintedanib, con proteinuria residual en algunos casos. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Los datos sobre la seguridad de nintedanib en pacientes pediátricos son limitados.
Se trató a un total de 39 pacientes de 6 a 17 años de edad en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración, seguido de un tratamiento abierto con nintedanib de duración variable (ver sección 5.1). Coincidiendo con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos con FPI, otras EPI fibrosantes crónicas con fenotipo progresivo y EPI-ES, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con nintedanib durante el periodo controlado con placebo fueron diarrea (38,5 %), vómitos (26,9 %), náuseas (19,2 %), dolor abdominal (19,2 %) y cefalea (11,5 %).

Los trastornos hepatobiliares notificados con nintedanib durante el periodo controlado con placebo fueron lesión hepática (3,8 %) y aumento en los parámetros de la función hepática (3,8 %). Debido a que los datos son limitados, no está claro si el riesgo de lesión hepática inducida por el fármaco es similar en niños y en adultos (ver sección 4.4).

Basándose en los hallazgos preclínicos, se vigiló como posible riesgo el desarrollo óseo, dental y del crecimiento en el ensayo clínico pediátrico (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.3).

El porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos aparecidos durante el tratamiento en el cartílago epifisario fue similar entre los grupos de tratamiento en la semana 24 (7,7 % en ambos grupos de tratamiento). Hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos fue del 11,5 % con nintedanib/nintedanib y del 15,4 % con placebo/nintedanib.

El porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos aparecidos durante el tratamiento en el examen dental o en el estudio de imagen fue del 46,2 % en el grupo de nintedanib y del 38,5 % en el grupo de placebo hasta la semana 24. Hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con hallazgos patológicos fue del 50,0 % con nintedanib/nintedanib y del 46,2 % con placebo/nintedanib.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos. Existen dudas en relación con el posible efecto en el crecimiento, el desarrollo dental, la pubertad y el riesgo de lesión hepática.

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso humano: www.notificaRAM.es
.

4.9. Sobredosis

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de nintedanib. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas 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 los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. 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: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01EX09.

Mecanismo de acción
Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. 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). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estas cinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Efectos farmacodinámicos
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, 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.

Eficacia clínica y seguridad

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con FPI en dos ensayos con diseño idéntico fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). Los pacientes con una CVF basal prevista inferior al 50 % o un factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO, corregido para la hemoglobina) prevista inferior al 30 % en el nivel basal se excluyeron de los ensayos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 entre el tratamiento con nintedanib 150 mg y el tratamiento con placebo dos veces al día durante 52 semanas.

La variable principal fue la pérdida anual de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación obtenida a las 52 semanas en el Saint George's Respiratory Questionnaire (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

Pérdida anual de la CVF
La pérdida anual de la CVF (en ml) se redujo significativamente en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue coincidente en ambos ensayos. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 4.

Tabla 4: Pérdida anual de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

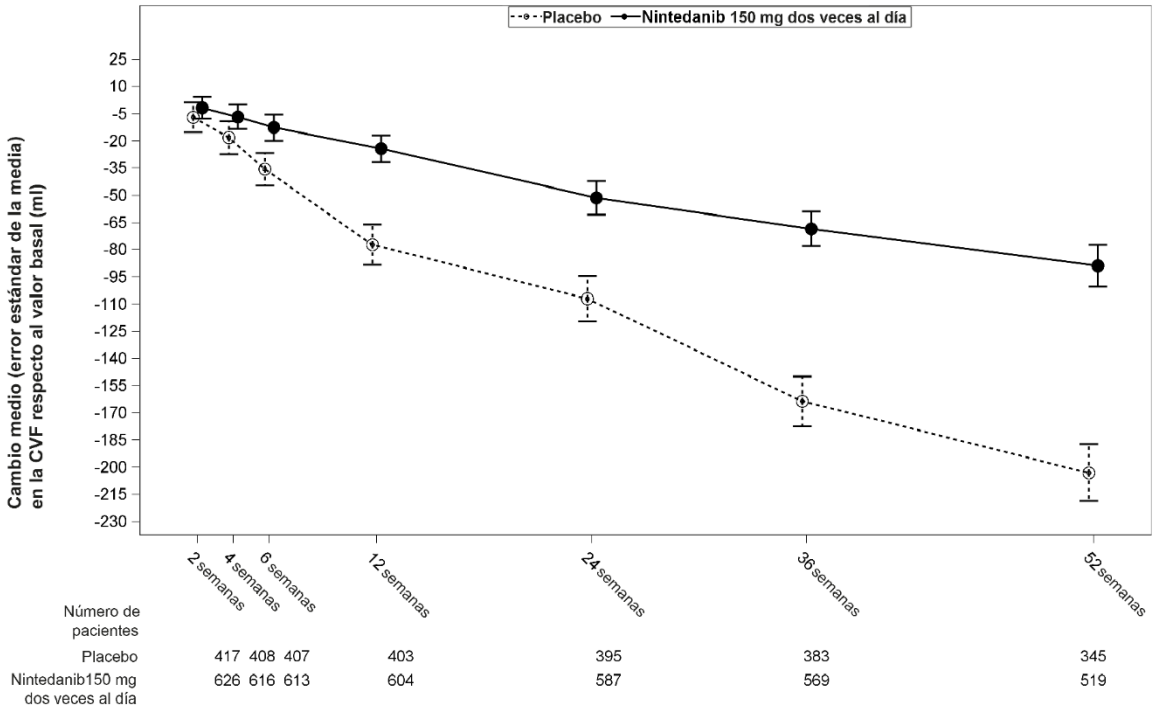
	INPULSIS-1		**INPULSIS-2**		**INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos**	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Pérdida[1] (error estándar) en el transcurso de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparación con el placebo						
Diferencia[1]		125,3		93,7		109,9
95 % de IC		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
valor p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

[1] Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.
IC: intervalo de confianza

En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltan datos en la semana 52, la pérdida de la CVF después del último valor observado sería la misma que en todos los pacientes tratados con placebo, la diferencia ajustada en la pérdida anual entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (95 % de IC: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (95 % de IC: 37,6, 129,0) en el ensayo INPULSIS-2.

Ver en la figura 1 la evolución del cambio respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los dos grupos de tratamiento basándose en el análisis conjunto de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Cambio medio (error estándar de la media (SEM)) respecto al valor basal (ml) observado en la CVF a lo largo del tiempo; estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos



bid = dos veces al día

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

En ambos ensayos INPULSIS, la proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida absoluta en la CVF prevista inferior al 5 % (un umbral indicador del aumento del riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. En los análisis que utilizaron un umbral conservador del 10 % se observaron resultados similares. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 5.

Tabla 5: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Umbral del 5 %						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparación con el placebo						

Cociente de posibilidades (odds ratio)		1,85		1,79		1,84
95 % de IC		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
valor p[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
Umbral del 10 %						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparación con el placebo						
Cociente de posibilidades (odds ratio)		1,91		1,29		1,58
95 % de IC		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
valor p[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida absoluta superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.
[2] Basándose en una regresión logística.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte)
Desde el punto de vista estadístico, en ambos ensayos INPULSIS, el riesgo de progresión fue significativamente menor en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo. En el análisis conjunto, el cociente de riesgos (hazard ratio) fue de 0,60, lo que indica una reducción de un 40 % del riesgo de progresión en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Tabla 6: Frecuencia de pacientes con ≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte en el transcurso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación con el placebo[1]						
valor p[2]		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (hazard ratio)[3]		0,53		0,67		0,60
95 % de IC		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba de orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52
En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el valor basal de la puntuación del CRSG fue de 39,51 en el grupo tratado con nintedanib y de 39,58 en el grupo tratado con placebo. El cambio medio calculado desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total del CRSG fue menor en el grupo tratado con nintedanib (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (95 % de IC: -3,09, 0,23; p=0,0923). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica que empeora menos la situación que el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI
En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron un riesgo de una primera exacerbación aguda numéricamente menor que los que fueron tratados con placebo. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 7.

Tabla 7: Frecuencia de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas y análisis del tiempo hasta la primera exacerbación basándose en los episodios descritos por el investigador en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		**INPULSIS-2**		**INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto**	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo[1]						
valor p[2]		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (hazard ratio)[3]		1,15		0,38		0,64
95 % de IC		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba de orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

En un análisis preespecificado de sensibilidad la frecuencia de pacientes con al menos una exacerbación adjudicada en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo tratado con placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo transcurrido hasta los episodios de exacerbación adjudicados que utilizó los datos conjuntos obtuvo un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,32 (95 % de IC: 0,16, 0,65; p=0,0010).

Análisis de supervivencia

En el análisis conjunto preespecificado de los datos de supervivencia de los ensayos INPULSIS, la mortalidad global en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (5,5 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). El análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte dio lugar a un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,70 (95 % de IC: 0,43, 1,12; p=0,1399).
Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea en favor de nintedanib.

Tabla 8: Mortalidad por todas las causas en el transcurso de 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación con el placebo[1]						
valor p[2]		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (hazard ratio)[3]		0,63		0,74		0,70
95 % de IC		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

[1] Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).
[2] Basándose en una prueba de orden logarítmico.
[3] Basándose en un modelo de regresión de Cox.

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

En un estudio de extensión abierto de nintedanib se incluyó a 734 pacientes con FPI. Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas en un ensayo INPULSIS recibieron tratamiento abierto con nintedanib en el ensayo de extensión INPULSIS-ON. La mediana del tiempo de exposición en los pacientes tratados con nintedanib en los ensayos INPULSIS e INPULSIS-ON fue de 44,7 meses (intervalo 11,9-68,3). Entre los criterios de valoración exploratorios de la eficacia se encuentra la tasa anual de pérdida de la CVF durante 192 semanas, que fue de −135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y que fue consistente con la tasa anual de pérdida de la CVF en los pacientes tratados con nintedanib en los ensayos de fase III INPULSIS (−113,6 ml al año). El perfil de acontecimientos adversos de nintedanib en el ensayo INPULSIS-ON fue consistente con el observado en los ensayos de fase III INPULSIS.

Pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (INSTAGE)

INSTAGE fue un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de grupos paralelos en pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (DLCO prevista ≤ 35 %) durante 24 semanas. Fueron tratados con nintedanib en monoterapia 136 pacientes. El resultado de la variable principal mostró una reducción en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St George (SGRQ) de -0,77 unidades en la semana 12, basada en el cambio medio ajustado respecto al valor basal. Una comparación post hoc demostró que la disminución de la CVF en estos pacientes fue consistente con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la disminución de la CVF en los pacientes con enfermedad menos avanzada y tratados con nintedanib en los ensayos INPULSIS de fase III.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de nintedanib en los pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar fue consistente con el observado en los ensayos INPULSIS de fase III.

Datos adicionales del ensayo de fase IV INJOURNEY con nintedanib 150 mg dos veces al día y pirfenidona como tratamiento complementario
Se ha investigado el tratamiento conjunto con nintedanib y pirfenidona en un ensayo exploratorio, abierto, aleatorizado de nintedanib 150 mg dos veces al día con pirfenidona como tratamiento complementario (ajustada a 801 mg tres veces al día) en comparación con nintedanib 150 mg dos veces al día en monoterapia en 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con reacciones adversas gastrointestinales desde el inicio del estudio y hasta la semana 12. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron frecuentes y en línea con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, notificadas en pacientes tratados con pirfenidona añadida a nintedanib frente a nintedanib en monoterapia, respectivamente.
La media (EE) de los cambios absolutos de la CVF con respecto al valor basal en la semana 12 fue de −13,3 (17,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib con pirfenidona como tratamiento complementario (n = 48) en comparación con −40,9 (31,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib en monoterapia (n = 44).

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo
La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (INBUILD). Se excluyó a pacientes con FPI. Se seleccionó a pacientes con un diagnóstico clínico de EPI fibrosante crónica si presentaban fibrosis relevante (> 10 % de características fibróticas) en la TCAR y signos clínicos de progresión (definida como pérdida de la CVF ≥ 10 %, pérdida de la CVF ≥ 5 % y < 10 % junto con un empeoramiento de los síntomas o de los estudios de imagen torácica, o empeoramiento de los síntomas y de los estudios de imagen torácica, en los 24 meses previos a la selección). Los pacientes tenían que tener una CVF igual o superior al 45 % del valor previsto y una DLCO de entre el 30 % y menos del 80 % del valor previsto. Los pacientes tenían que haber experimentado progresión a pesar del tratamiento considerado apropiado en la práctica clínica para la EPI relevante del paciente.

Se aleatorizó a un total de 663 pacientes en una relación de 1:1 para recibir nintedanib 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante al menos 52 semanas. La mediana de la exposición a nintedanib durante todo el ensayo fue de 17,4 meses y la media de la exposición a nintedanib durante todo el ensayo fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó en función del patrón fibrótico observado en la TCAR valorado por evaluadores centrales. Se aleatorizó a 412 pacientes con un patrón fibrótico de tipo neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR y a 251 pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR. Se definieron dos poblaciones coprincipales para los análisis de este ensayo: todos los pacientes (la población global) y los pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. Los pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR representaban la población "complementaria".

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) (en ml) en el transcurso de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el cuestionario *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD), el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte en el transcurso de 52 semanas, y el tiempo hasta la muerte en el transcurso de 52 semanas.

Los pacientes tenían una media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad de 65,8 (9,8,
27-87) años y un porcentaje medio de CVF previsto del 69,0 % (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos de EPI subyacente en los grupos representados en el ensayo fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), EPI autoinmunes (25,6 %), neumonía intersticial idiopática inespecífica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (17,2 %) y otras EPI (12,2 %).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El ensayo INBUILD no estaba diseñado ni tenía la potencia estadística adecuada para proporcionar evidencias de un beneficio de nintedanib en subgrupos específicos de diagnóstico. Se demostraron efectos homogéneos en los subgrupos basados en los diagnósticos de EPI. La experiencia con nintedanib en EPI fibrosantes progresivas muy raras es limitada.

Pérdida anual de la CVF
La pérdida anual de la CVF (en ml) en el transcurso de 52 semanas disminuyó de forma significativa en 107,0 ml en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 9), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

Tabla 9: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

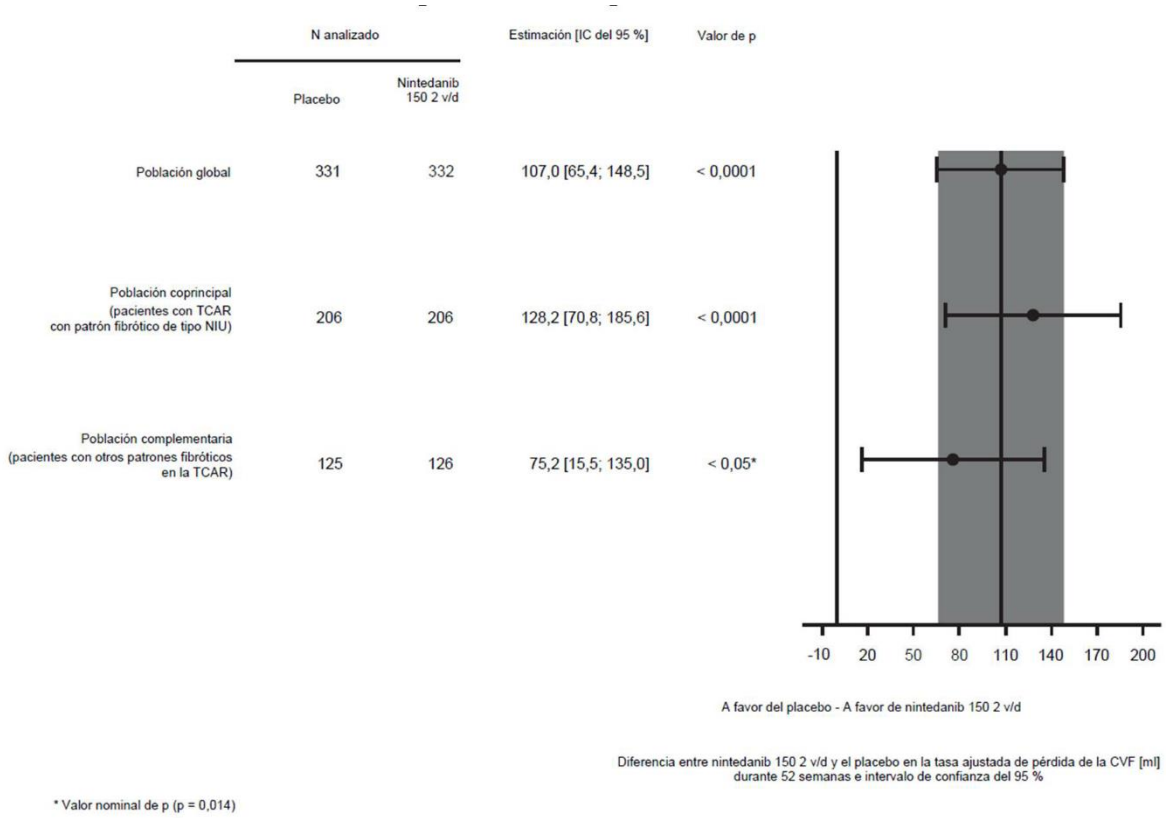
	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	–187,8 (14,8)	–80,8 (15,1)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		107,0
95 % de IC		(65,4, 148,5)
Valor p		< 0,0001

[1] Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrón en la TCAR, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo.

Se observaron resultados similares en la población coprincipal de pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. El efecto del tratamiento fue homogéneo en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR (valor de p de la interacción 0,2268) (Figura 2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Figura 2 Gráfico de bosque de la pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas en las poblaciones de pacientes



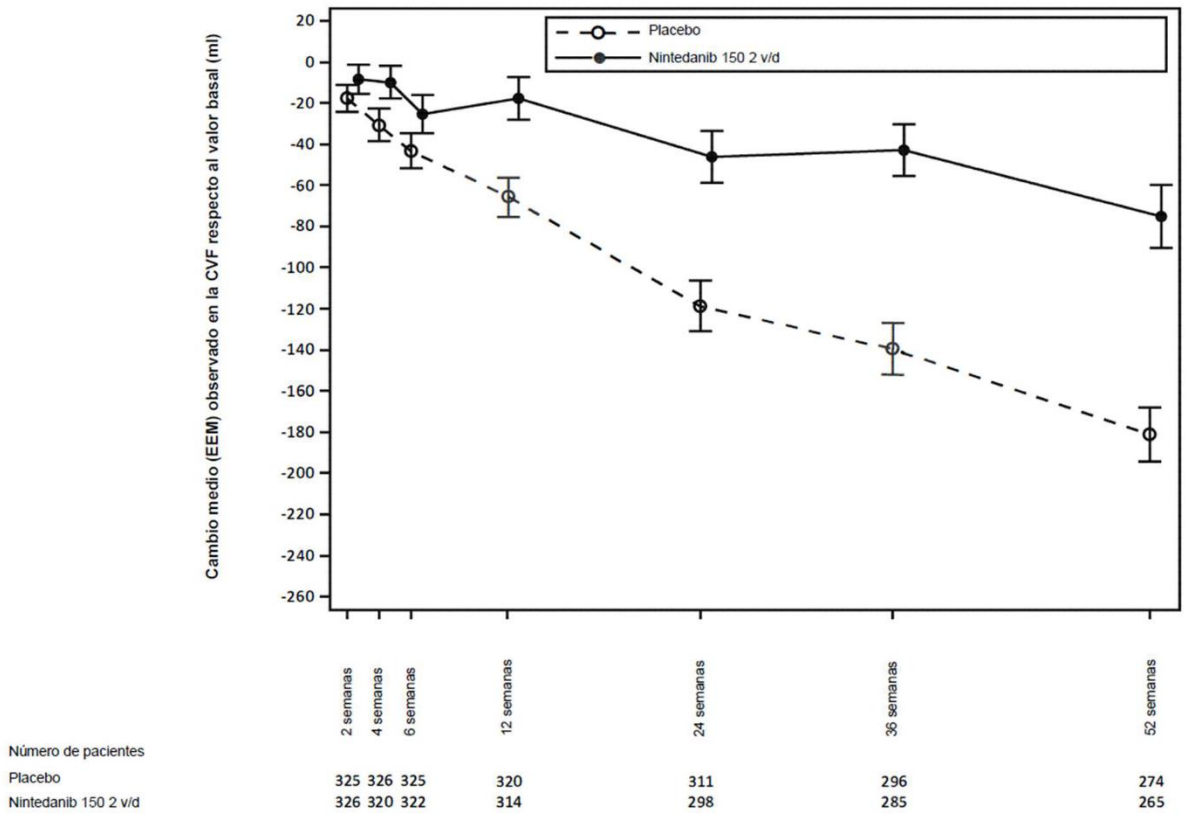
2 v/d = dos veces al día

Los resultados del efecto de nintedanib en la reducción de la pérdida anual de la CVF se confirmaron en todos los análisis preespecificados de sensibilidad y se observaron resultados homogéneos en los subgrupos preespecificados de eficacia: sexo, grupo de edad, raza, porcentaje de CVF basal previsto y diagnóstico clínico de EPI subyacente original en los grupos.

En la Figura 3 se muestra la evolución del cambio de la CVF respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los grupos de tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Figura 3 Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



2 v/d = dos veces al día

Además, se observaron efectos favorables de nintedanib sobre el cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52. El cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52 fue menor en el grupo tratado con nintedanib (–2,62 %) que en el grupo tratado con placebo (–5,86 %). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, valor nominal de $p < 0,0001$).

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

La proporción de pacientes que responden en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida relativa del porcentaje de CVF previsto no superior al 5%, fue mayor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. Se observaron resultados similares en los análisis utilizando un umbral del 10 % (Tabla 10).

Tabla 10: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en el ensayo INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Umbral del 5 %		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)[2]		2,01
95 % de IC		(1,46, 2,76)
Valor nominal de p		< 0,0001
Umbral del 10 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (*odds ratio*)[2]		1,42
95 % de IC		(1,04, 1,94)
Valor nominal de p		0,0268

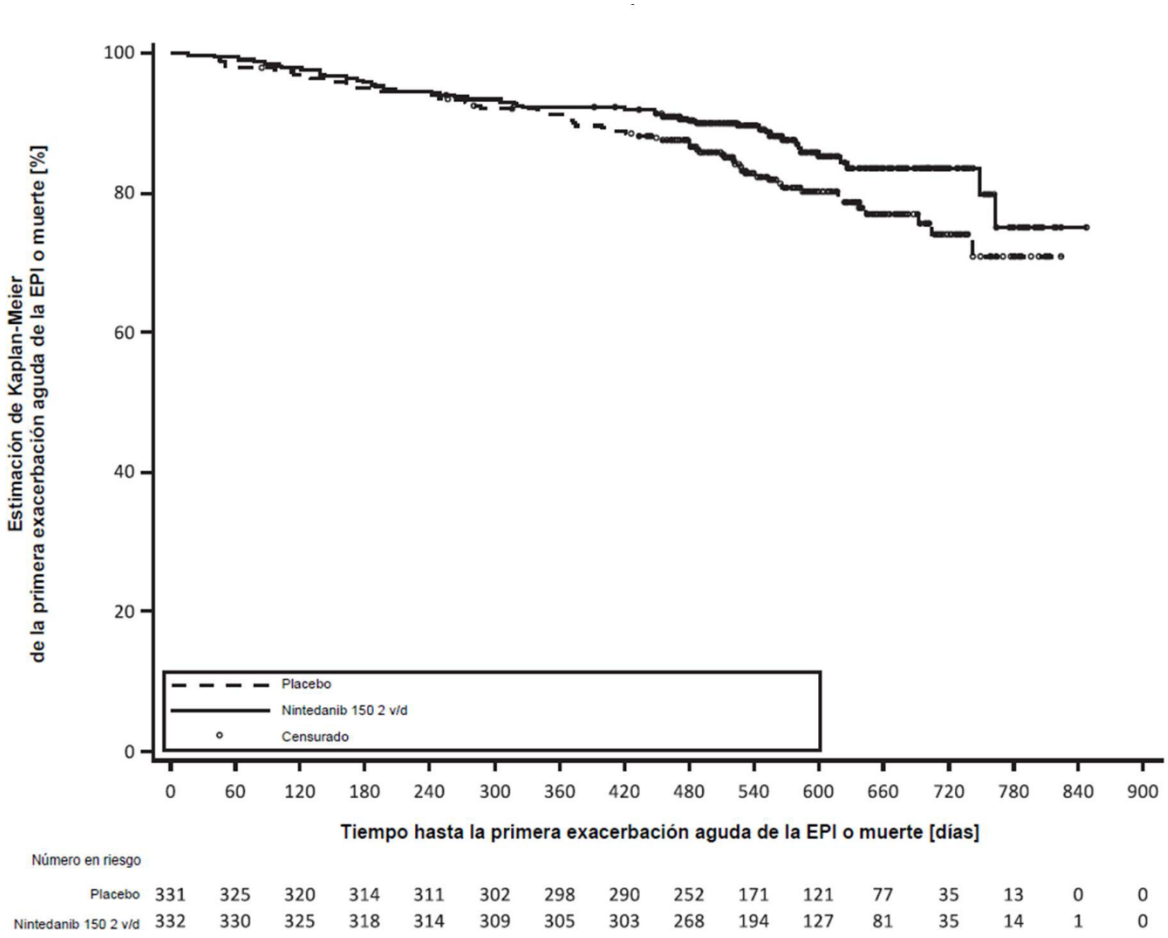
[1]Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida relativa superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes de los que no se disponía de datos a las 52 semanas se consideraron pacientes que no respondieron).
[2]Basándose en un modelo de regresión logística con el % de CVF basal previsto como covariable continua y el patrón en la TCAR como covariable binaria.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte

Durante todo el ensayo, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte fue del 13,9 % en el grupo tratado con nintedanib y del 19,6 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; valor nominal de p = 0,0387), que indica una reducción del 33 % del riesgo de una primera exacerbación aguda de la EPI o de muerte en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo (Figura 4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Figura 4 **Gráfico de Kaplan–Meier del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte durante todo el ensayo**



2 v/d = dos veces al día

Análisis de supervivencia

El riesgo de muerte fue menor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; valor nominal de p = 0,2594), que indica una reducción del 22 % del riesgo de muerte en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte

En el ensayo INBUILD, el riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte disminuyó en los pacientes tratados con nintedanib. La proporción de pacientes con un acontecimiento fue del 40,4 % en el grupo tratado con nintedanib y del 54,7 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83; p = 0,0003), que indica una reducción del 34 % del riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Calidad de vida

El cambio medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del K-BILD a las 52 semanas fue de –0,79 unidades en el grupo tratado con placebo y de 0,55 en el grupo tratado con nintedanib. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 1,34 (IC del 95 %: –0,31, 2,98; valor nominal de p = 0,1115).

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de disnea del cuestionario de síntomas *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) a las 52 semanas fue de 4,28 en el grupo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratado con nintedanib en comparación con 7,81 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de nintedanib fue de –3,53 (IC del 95 %: –6,14, –0,92; valor nominal de p = 0,0081). El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de tos del cuestionario de síntomas L-PF a las 52 semanas fue de -1,84 en el grupo tratado con nintedanib en comparación con 4,25 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de nintedanib fue de –6,09 (IC del 95 %: –9,65, –2,53; valor nominal de p = 0,0008).

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)
Se ha estudiado la eficacia clínica de nintedanib en pacientes con EPI-ES en un ensayo fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (SENSCIS). Los pacientes habían sido diagnosticados de EPI- ES de acuerdo con los criterios de clasificación de ES del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 y una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir nintedanib 150 mg dos veces al día o bien un placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 fueron tratados. La aleatorización se estratificó por el estado de anticuerpos antitopoisomerasa (ATA). Los pacientes individuales permanecieron con el tratamiento del ensayo ciego hasta 100 semanas (mediana de exposición a nintedanib de 15,4 meses; media de exposición a nintedanib de 14,5 meses).

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la CVF a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) en la semana 52.

En la población global, el 75,2% de los pacientes eran mujeres. La media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad era de 54,0 (12,2, 20-79) años. En conjunto, el 51,9 % de los pacientes tenían esclerosis sistémica (ES) cutánea difusa y el 48,1 % tenían ES cutánea limitada. La media (DE) de tiempo desde la primera aparición de un síntoma no-Raynaud fue de 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes estaban en tratamiento estable con micofenolato en el momento basal (el 46,5 % con micofenolato mofetilo, el 1,9 % con micofenolato sódico, el 0,5 % con ácido micofenólico). El perfil de seguridad en pacientes con o sin micofenolato en el momento basal fue comparable.

Pérdida anual de la CVF
La pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 ml en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 11), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 11: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		41,0
95 % de IC		(2,9, 79,0)
Valor p		< 0,05

[1]Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado de ATA, sexo, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml], edad, estatura e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la intersección específica del paciente y el tiempo. Los errores en un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

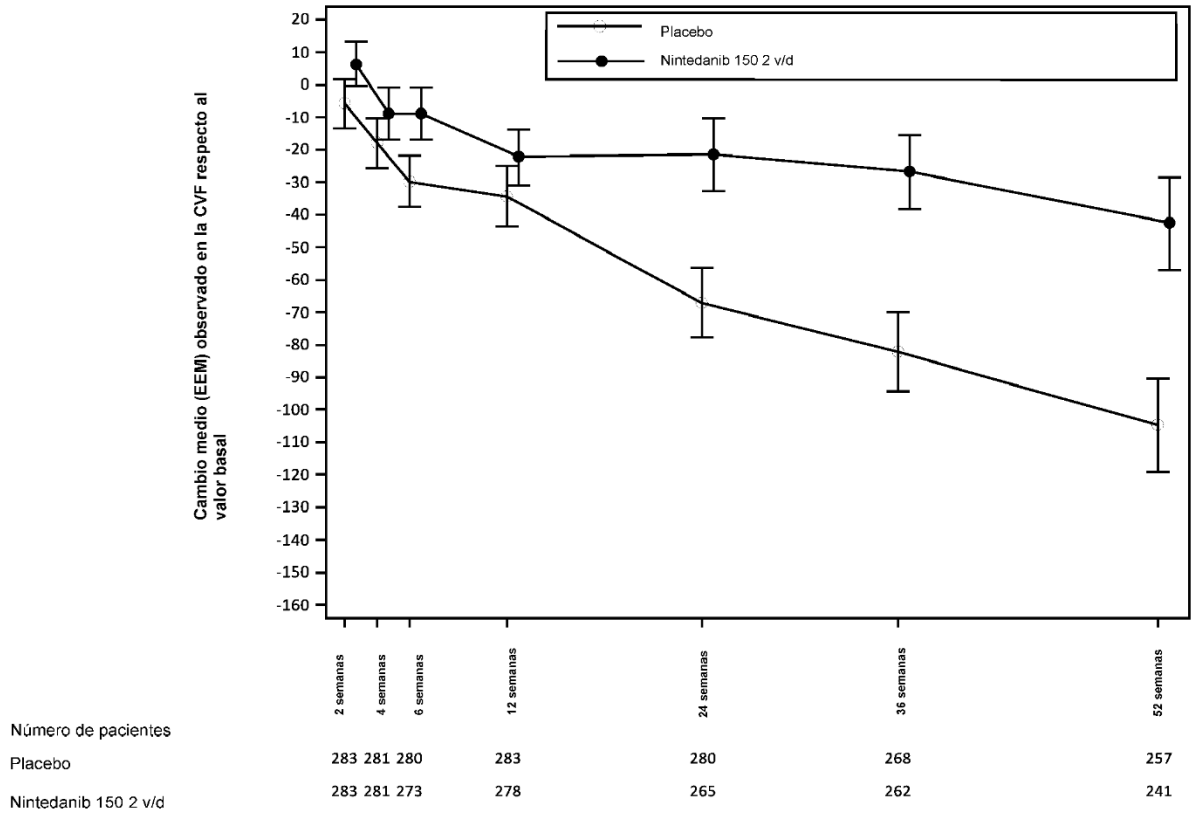
covarianzas de componentes de varianza.

El efecto de nintedanib para reducir la pérdida anual de la CVF fue similar en los distintos análisis de sensibilidad preespecificados y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos preespecificados (p. ej., por edad, sexo y uso de micofenolato).

Además, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., el cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF en ml en la semana 52 (Figura 5 y Tabla 12) y la pérdida de la CVF en % prevista en el transcurso de 52 semanas (Tabla 13), lo que corrobora aún más los efectos de nintedanib a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES. Además, hubo menos pacientes en el grupo de nintedanib que tuvieron una pérdida absoluta de la CVF prevista > 5% (20,6 % en el grupo de nintedanib frente a 28,5 % en el grupo de placebo, CP=0,65, p=0,0287). La pérdida relativa de la CVF en ml > 10 % fue comparable entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de nintedanib frente a 18,1 % en el grupo de placebo, CP=0,91, p=0,6842). En estos análisis, los valores de CVF ausentes en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente en el tratamiento.

Un análisis exploratorio de los datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSCIS) sugirió que el efecto de nintedanib durante el tratamiento a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES persistió pasadas las 52 semanas.

Figura 5: Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



2 v/d = dos veces al día

Tabla 12: Cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF (ml) en la semana 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Número de pacientes analizados	288	288
Media (DE) en el momento basal	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Cambio medio[1] (EE) respecto al valor basal en la semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparación con el placebo		
Media[1]		46,4
95 % de IC		(8,1, 84,7)
Valor p		< 0,05

[1]Basándose en un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR), con efectos categóricos fijos de estado de ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de momento basal por visita, edad, sexo y estatura. La visita fue la medida repetida. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante estructura de varianzas-covarianzas no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo los pacientes con una medición basal y una medición en la semana 52).

Tabla 13: Pérdida anual de la CVF (% previsto) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida[1] (EE) en el transcurso de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparación con el placebo		
Diferencia[1]		1,15
95 % de IC		(0,09, 2,21)
Valor p		< 0,05

[1]Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos de tratamiento, estado de ATA, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [% previsto] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la coordenada específica del paciente y el tiempo. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas con componentes de varianza.

Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la escala mRSS en la semana 52 fue comparable entre el grupo de nintedanib (-2,17 [IC del 95 % -2,69, -1,65]) y el grupo de placebo (-1,96 [IC del 95 % -2,48, -1,45]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de -0,21 (IC del 95 % -0,94, 0,53; p=0,5785).

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del SGRQ en la semana 52 fue comparable entre el grupo de nintedanib (0,81 [IC del 95 % -0,92, 2,55]) y el grupo de placebo (-0,88 [IC del 95 % -2,58, 0,82]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 1,69 (IC del 95 % -0,73, 4,12; p=0,1711).

Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el ensayo fue comparable entre el grupo de nintedanib (N=10; 3,5 %) y el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

grupo de placebo (N=9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo condujo a un CR de 1,16 (IC del 95 % 0,47, 2,84; p=0,7535).

Intervalo QT

En un estudio específico realizado en pacientes con cáncer de las células renales, se registraron las mediciones de los intervalos QT/QTc y se demostró que una dosis oral única 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.

Población pediátrica

Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes progresivas clínicamente significativas y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad

La seguridad y la eficacia clínica de nintedanib en niños y adolescentes de 6 a 17 años con enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes clínicamente significativas se han estudiado en un ensayo de fase III exploratorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (InPedILD 1199.337).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir nintedanib dos veces al día (dosis ajustadas en función del peso, incluido el uso de una cápsula de 25 mg) o placebo equivalente durante 24 semanas, seguido de un tratamiento abierto con nintedanib de duración variable. Se permitió el uso del tratamiento habitual si el médico responsable consideraba que estaba clínicamente indicado

Los objetivos primarios del ensayo InPedILD eran evaluar la exposición a la dosis y la seguridad de nintedanib en niños y adolescentes con EPI fibrosantes clínicamente significativas. La eficacia se evaluó únicamente como objetivo secundario.

El ensayo InPedILD incluyó a niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con EPI fibrosante clínicamente significativa y una CVF de al menos el 25 % del valor previsto. Se consideró que los pacientes tenían EPI fibrosante basándose en el hallazgo de fibrosis en dos tomografías computarizadas de alta resolución (TCAR) (una de ellas realizada en los 12 meses previos) o en el hallazgo de fibrosis en la biopsia pulmonar y en una TCAR realizada en los 12 meses previos.

Se definió enfermedad clínicamente significativa como una puntuación de Fan ≥ 3 o el hallazgo documentado de progresión clínica en cualquier periodo de tiempo. El hallazgo de progresión clínica se basó en un descenso relativo de la CVF ≥ 10 % del valor previsto, un descenso relativo de la CVF del 5-10 % del valor previsto con empeoramiento de los síntomas, empeoramiento de la fibrosis en la TCAR u otros parámetros de empeoramiento clínico atribuidos a fibrosis pulmonar progresiva (p. ej., aumento de la necesidad de oxígeno, disminución de la capacidad de difusión) aunque este no fue un requisito para la inclusión de los pacientes con una puntuación de Fan ≥ 3.

Se aleatorizó a un total de 39 pacientes (61,5 % mujeres). Características basales:

- 6-11 años: 12 pacientes; 12-17 años: 27 pacientes. La media (desviación estándar [DE]) de la edad era de 12,6 (3,3) años.
- La media (DE) del peso era de 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 años: 26,6 kg (10,4 kg); 12-17 años: 49,1 kg (16,0 kg).
- La media (DE) basal total de la puntuación Z del IMC para la edad era de –0,6 (1,8).
- La media (DE) total de la puntuación Z de la CVF en el momento basal era de –3,5 (1,9).

Los diagnósticos de EPI subyacente más frecuentes en los pacientes incluidos en el estudio eran:

- "Deficiencia de proteínas del surfactante" (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %).
- "Esclerosis sistémica" (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %).
- "Neumonitis inducida por tóxicos/radiación/fármacos" (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Se notificó “neumonitis por hipersensibilidad crónica” en 2 pacientes (nintedanib: 7,7 %).
- Los restantes diagnósticos de EPI subyacentes notificados en solo 1 paciente cada uno de ellos
- fueron:
    - fibrosis postrasplante de células madre hematopoyéticas
    - artritis reumatoide juvenil
    - artritis idiopática juvenil
    - dermatomiositis
    - neumonitis intersticial descamativa
    - infección por el virus de la gripe H1N1
    - enfermedad pulmonar difusa crónica dudosa
    - síndrome COPA
    - mutación del gen COPA
    - enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciado
    - bronquiolitis obliterante postinfecciosa
    - EPI sin especificar
    - idiopática
    - vasculopatía asociada a STING

Los resultados de las variables primarias fueron:

- **Exposición a nintedanib:**
    - La exposición a nintedanib descrita como AUCτ,ss basada en la toma de muestras en estado estacionario fue en general similar en niños y adolescentes y comparable al AUCτ,ss observada en adultos (ver sección 5.2).
- **Acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (semana 24):**
    - Grupo de nintedanib: 84,6 % de los pacientes (6-11 años: 75,0 %, 12-17 años: 88,9 %).
    - Grupo de placebo: 84,6 % de los pacientes (6-11 años: 100 %, 12-17 años: 77,8 %).

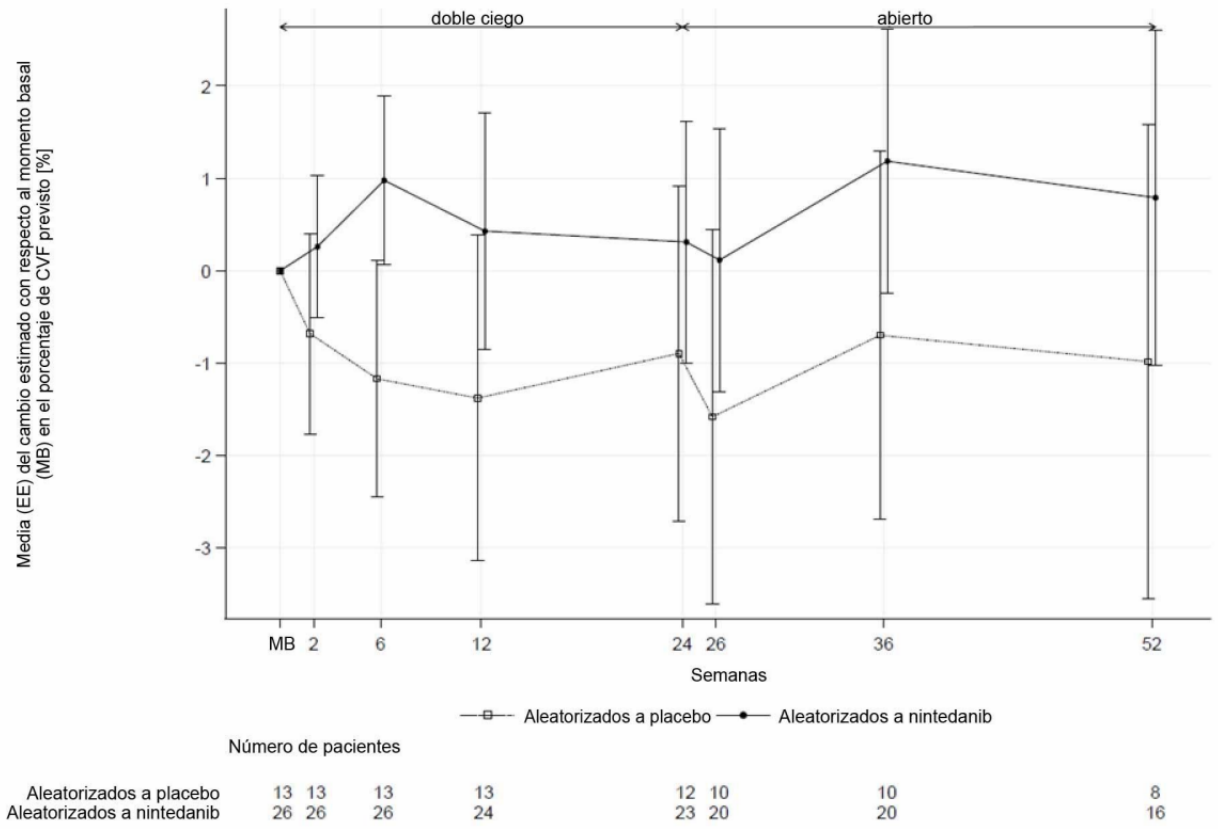
Se investigó la variación del porcentaje de CVF con respecto al momento basal como variable secundaria de la eficacia. Resultados (Figura 6):

- **Semana 24:**
    - Grupo de nintedanib: media ajustada de la variación = 0,31 (IC del 95 %: –2,36, 2,98).
    - Grupo de placebo: media ajustada de la variación = –0,89 (IC del 95 %: –4,61, 2,82).
    - Diferencia en el porcentaje de CVF previsto: 1,21 (IC del 95 %: –3,40, 5,81) a favor de nintedanib.
- **Semana 52:**
    - Grupo aleatorizado a nintedanib: media ajustada de la variación = 0,79 (IC del 95 %: -2,95, 4,53).
    - Grupo aleatorizado a placebo: media ajustada de la variación = –0,98 (IC del 95 %: -6,26, 4,30).

Para la variable del porcentaje de CVF previsto y para otras variables exploratorias de la eficacia, se observó una variabilidad alta en la respuesta al tratamiento con nintedanib en pacientes pediátricos.

Figura 6: Media (EE) ajustada de la variación absoluta con respecto al momento basal en el porcentaje de CVF previsto durante 52 semanas: conjunto tratado*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



*Después de 24 semanas de tratamiento, todos los pacientes recibieron nintedanib en la parte de diseño abierto del ensayo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con nintedanib en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de FPI.
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con nintedanib en la población pediátrica menor de 6 años de edad en las EPI fibrosantes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3 a 152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).

En un estudio *in vitro*, la mezcla de las cápsulas de nintedanib con una pequeña cantidad de compota de manzana o de pudin de chocolate durante un máximo de 15 minutos no afectó a la calidad farmacéutica. Se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

observó hinchamiento y deformación de las cápsulas debido a la captación de agua por la cubierta exterior de la cápsula de gelatina con un tiempo de exposición mayor al alimento blando. Por consiguiente, no cabría esperar que tomar las cápsulas con alimentos blandos alterara el efecto clínico si se toman inmediatamente.

En un estudio de biodisponibilidad relativa de dosis únicas de nintedanib en sujetos adultos varones sanos, administrado en forma de una cápsula de gelatina blanda de 100 mg o de cuatro cápsulas de gelatina blanda de 25 mg, la biodisponibilidad fue similar en ambos tratamientos.

Distribución
Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (V_{ss}: 1.050 l, 45,0 % de gCV).

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

Biotransformación
La reacción metabólica prevalente para nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas uridina 5'-difosfo-glucurosiltransferasa (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. Nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 tampoco inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales. Por lo tanto, no cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP.

Eliminación
El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento:
1.390 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 [^{14}C] 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.

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 se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Análisis farmacocinético poblacional 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. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (N=1.191) y en las investigaciones descriptivas, 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), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza (ver más abajo). Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes (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 y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años 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. Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25 % en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

Según el análisis de los datos farmacocinéticos del estudio InPedILD (1199.337), la administración oral de nintedanib conforme al algoritmo posológico basado en el peso dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. La media geométrica observada del $AUC_{\tau,ss}$ (coeficiente de variación geométrico) de las exposiciones fue de 175 ng/ml por hora (85,1 %) y 167 ng/ml por hora (83,6 %) en 10 pacientes de 6 a 11 años de edad y en 23 pacientes de 12 a 17 años de edad, respectivamente.

Los análisis de exposición-respuesta de los datos del estudio InPedILD indicaron una relación de tipo E_{max} entre la exposición y el porcentaje de CVF previsto y la puntuación Z de la CVF, respaldada por los datos en adultos. La CE_{50} para el porcentaje de CVF previsto era de 4,4 ng/ml (error estándar relativo: 28,6 %), mientras que la CE_{50} para la puntuación Z de la CVF era de 5,0 ng/ml (error estándar relativo: 75,3 %).

No se estudió nintedanib en niños y adolescentes con insuficiencia hepática. En niños y adolescentes con EPI fibrosantes e insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh), la modelización farmacocinética poblacional indica que las reducciones de la dosis recomendadas (ver sección 4.2) darían lugar a exposiciones consistentes con las exposiciones a nintedanib en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con la dosis reducida recomendada correspondiente.

Peso corporal

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

Raza

La exposición media de la población a nintedanib fue un 33-50 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16-22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática

En un estudio específico de fase I de dosis única y comparado con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3 - 3,7 para la C_{max} y 1,2 - 3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

basándose en la C_{max} (IC del 90 %: 4,4 - 13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7 - 13,1) basándose en el AUC, respectivamente, comparado con los voluntarios sanos.
No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Tratamiento conjunto con pirfenidona
En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una dosis única de 150 mg de nintedanib antes y después del ajuste a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado estacionario (n = 20 pacientes tratados). El grupo 2 recibió tratamiento en estado estacionario con 801 mg de pirfenidona tres veces al día y fue objeto de la elaboración de un perfil farmacocinético antes y después de al menos 7 días de tratamiento conjunto con 150 mg de nintedanib dos veces al día (n = 17 pacientes tratados). En el grupo 1, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 93 % (57 %-151 %) y del 96 % (70 %-131 %) para la C_{max} y el $AUC_{0\text{-}tz}$ de nintedanib, respectivamente (n = 12 para la comparación intraindividual). En el grupo 2, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (IC del 90 %) fueron del 97 % (86 %-110 %) y del 95 % (86 %-106 %) para la $C_{max,ss}$ y el $AUC_{\tau,ss}$ de pirfenidona, respectivamente (n = 12 para la comparación intraindividual).
De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con bosentán
En un estudio de farmacocinética específico, se investigó el tratamiento concomitante de nintedanib con bosentán en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de nintedanib antes y después de administraciones múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado estacionario. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 % fueron del 103 % [86-124 %] y del 99 % [91 %-107 %] para la $C_{máx}$ y el $AUC_{0\text{-}tz}$ de nintedanib, respectivamente (n=13), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

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

Relación exposición-respuesta
Los análisis de la relación exposición-respuesta de pacientes con FPI y otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo indicaron una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones de la ALT y/o de la AST. La dosis administrada real podría ser el mejor factor predictivo del riesgo de aparición de diarrea de cualquier intensidad, aunque no pueda descartarse la exposición plasmática como factor determinante del riesgo (ver sección 4.4).
Para los análisis de exposición-respuesta en la población pediátrica, ver el apartado relativo a la población pediátrica.

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 jóvenes, se observaron cambios irreversibles en el esmalte y en la dentina en los incisivos en rápido crecimiento continuo, pero no en los premolares ni en los molares. Además, se observó un engrosamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de los cartílagos de crecimiento durante las fases de crecimiento óseo, que fue reversible tras la interrupción de la administración. 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
En el caso de las ratas, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición inferior a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de 150 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 y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos equívocos en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas, los efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal se observaron a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada.

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, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radiactivamente y/o sus metabolitos se excretaron en la leche (≤ 0,5 % de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogénesis de dos años en ratones y ratas, no se obtuvieron pruebas de un potencial carcinógeno de nintedanib.

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
Glicéridos semisintéticos sólidos
Triglicerol dioleato

Cubierta exterior de la cápsula
Gelatina
Glicerol
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Agua purificada

Tinta de impresión
Goma laca
Ácido carmínico (E 120) (solo para 100 mg)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Propilenglicol (E 1520)
Simeticona (solo para 100 mg)
Óxido de hierro negro (E172) (solo para 150 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres precortados unidosis de OPA/Al/PVC-Al que contienen 30 x 1 o 60 x 1 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En caso de entrar en contacto con el contenido de la cápsula, se deben lavar las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 4.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.299; 89.300

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

Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios