

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nintedanib Dr. Reddys 100 mg cápsulas blandas EFG
Nintedanib Dr. Reddys 150 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nintedanib Dr. Reddys 100 mg cápsulas blandas

Cada cápsula blanda contiene esilato de nintedanib equivalente a 100 mg de nintedanib.

Nintedanib Dr. Reddys 150 mg cápsulas blandas

Cada cápsula blanda contiene esilato de nintedanib equivalente a 150 mg de nintedanib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Nintedanib Dr. Reddys 100 mg cápsulas blandas EFG

Cápsulas de gelatina blanda, oblongas, opacas, de color melocotón (aprox. 15 mm x 6 mm) rellenas con una suspensión de color amarillo brillante y marcadas con “100” en tinta negra.

Nintedanib Dr. Reddys 150 mg cápsulas blandas EFG

Cápsulas de gelatina blanda, oblongas, opacas, de color marrón (aprox. 17 mm x 7 mm) rellenas con una suspensión de color amarillo brillante y marcadas con “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).

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

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 sólo 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 el paciente olvida una dosis, la administración debe reanudarse a la siguiente hora programada con la dosis recomendada. 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 Dr. Reddys (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 3.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

La dosis recomendada de nintedanib es de 200 mg dos veces al día, administrada con un intervalo aproximado de 12 horas de diferencia, del día 2 al 21 de un ciclo estándar de tratamiento con docetaxel de 21 días.

Nintedanib no debe administrarse el mismo día que la quimioterapia con docetaxel (día 1). Si se omite una dosis de nintedanib, la administración debe reanudarse a la siguiente hora programada con la dosis recomendada. Las dosis diarias individuales de nintedanib no deben aumentarse por encima de la dosis recomendada para compensar las dosis omitidas. No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento con nintedanib tras la interrupción del tratamiento con docetaxel mientras se observe beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Para conocer la posología, la forma de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, consulte la ficha técnica correspondiente a este fármaco.

Ajustes de dosis

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (véanse las Tablas 1 y 2), el tratamiento con nintedanib debe interrumpirse temporalmente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a niveles que permitan la continuación del tratamiento (hasta grado 1 o valor basal).

El tratamiento con nintedanib puede reanudarse con una dosis reducida. Se recomienda ajustar la dosis en incrementos de 100 mg al día (es decir, una reducción de 50 mg por dosis) según la seguridad y la tolerabilidad individual, como se describe en las Tablas 1 y 2.

En caso de persistencia de la(s) reacción(es) adversa(s), es decir, si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con nintedanib debe suspenderse de forma permanente. En caso de elevaciones específicas de los valores de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), junto con un aumento de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN y de la fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el LSN (véase la Tabla 2), se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib. Salvo que se determine una causa alternativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con nintedanib (véase también la sección 4.4).

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

Reacción adversa según los CTCAE*	Ajuste de la dosis
Diarrea $\geq$ grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico O Diarrea $\geq$ grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación al grado 1 o al nivel basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, si se considera necesaria una 2ª reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos $\geq$ grado 2 Y/O Náuseas $\geq$ grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas $\geq$ grado 3	

* CTCAE: Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (por sus siglas en inglés)

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

Aumento de los niveles de AST/ALT y bilirrubina	Ajuste de la dosis
Aumento de los valores de AST y/o ALT a valores $> 2,5 \times$ LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq 1,5 \times$ LSN O Aumento de los valores de AST y/o ALT a valores $> 5 \times$ LSN	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación de los niveles de transaminasas a $\leq 2,5 \times$ LSN en combinación con los niveles de bilirrubina a los valores normales, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, si se considera necesaria una 2ª reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.

Aumento de los valores de AST y/o ALT a valores $> 3 \times \text{LSN}$ en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq 2 \times \text{LSN}$ y FA $< 2 \times \text{LSN}$	A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, nintedanib se debe suspender de forma permanente.
---	---

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

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 3). La dosis se debe ajustar en función del peso durante el curso del tratamiento.

Tabla 3: 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.		

Poblaciones especiales

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas (EPI) con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES)

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 manejar 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 adultos y pediátricos 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 Dr. Reddys 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 3). 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

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de nintedanib en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento de niños menores de 6 años de edad con nintedanib. Nintedanib no se ha estudiado en pacientes con un peso inferior a 13,5 kg y, por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. En el ensayo pivotal 1199.13, 85 pacientes (12,9 % de los pacientes con histología de adenocarcinoma) tenían ≥ 70 años (mediana de edad: 72 años, rango: 70-80 años) (ver sección 5.1). No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Raza y peso corporal

Según los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales, no es necesario ajustar la dosis de nintedanib a priori (ver sección 5.2). Los datos de seguridad en pacientes de raza negra y afroamericanos son limitados.

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se excreta por vía renal (ver sección 5.2). No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se han estudiado la seguridad, eficacia ni farmacocinética de nintedanib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina predominantemente por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) según los datos clínicos. Los datos de seguridad limitados disponibles de 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) son insuficientes para caracterizar a esta población. No se han investigado la seguridad, eficacia ni farmacocinética de nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomienda el tratamiento con nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de nintedanib en niños de 0 a 18 años.

Forma de administración

Nintedanib Dr. Reddys 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 Dr. Reddys se pueden tomar con una pequeña cantidad (una cucharadita) de un alimento blando frío o a temperatura ambiente, como compota de manzana o pudín de chocolate, y se deben tragar inmediatamente sin masticarlas para garantizar que las cápsulas permanezcan intactas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al nintedanib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. En pacientes con FPI, EPI o EPI-ES, el embarazo está contraindicado (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas (EPI) con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES)

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 de 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 hasta en el 2,1 % de los pacientes y los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Nintedanib hasta en 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 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 supervisar 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-glutamilttransferasa [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 límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Nintedanib, así como supervisar 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, como es la ictericia, el tratamiento con Nintedanib se debe suspender de forma permanente.

Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas del aumento de las enzimas hepáticas.

Los pacientes adultos con bajo peso corporal (< 65 kg), los pacientes de 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 desarrollar un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda realizar una supervisión estrecha 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 supervisados 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 hemorragia, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria a la hemorragia o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los ensayos clínicos. Se han notificado episodios de hemorragia no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización (incluyendo pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar hemorragia). Por lo tanto, estos pacientes sólo 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 de nintedanib (1,6 %) que en el grupo 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, incluyendo aquellos con cardiopatía isquémica 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 del 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 AINE. 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 ≤ 2 l/min/m² o epoprostenol/treprostinil parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENSICIS.

Nintedanib no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una supervisión 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 cicatrización de las heridas. Así pues, el tratamiento con nintedanib sólo 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 3.

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.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Trastornos gastrointestinales

La diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal notificada con mayor frecuencia y se presentó en estrecha relación temporal con la administración de docetaxel (ver sección 4.8). En el ensayo clínico LUME-Lung 1 (ver sección 5.1), la mayoría de los pacientes presentaron diarrea leve o moderada.

Se han notificado casos graves de diarrea que provocaron deshidratación y alteraciones electrolíticas con nintedanib en el período poscomercialización. La diarrea debe tratarse a los primeros síntomas con una hidratación adecuada y medicamentos antidiarreicos, como la loperamida, y puede requerir la interrupción, reducción de la dosis o suspensión del tratamiento con nintedanib (ver sección 4.2).

Las náuseas y los vómitos, en su mayoría de intensidad leve o moderada, fueron reacciones adversas gastrointestinales notificadas con frecuencia (ver sección 4.8). Puede ser necesaria la interrupción, reducción de dosis o suspensión del tratamiento con nintedanib (ver sección 4.2) a pesar de recibir las medidas de soporte adecuadas. Las medidas de soporte para las náuseas y los vómitos pueden incluir medicamentos con propiedades antieméticas, como glucocorticoides, antihistamínicos o antagonistas del receptor 5-HT₃, y una hidratación adecuada.

En caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de electrolitos si se producen efectos adversos gastrointestinales relevantes. Puede ser necesaria la interrupción, reducción de dosis o suspensión del tratamiento con nintedanib (ver sección 4.2).

Neutropenia y sepsis

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 según los CTCAE en pacientes tratados con nintedanib en combinación con docetaxel, en comparación con el tratamiento con docetaxel solo.

Se han observado complicaciones posteriores, como sepsis o neutropenia febril (incluidos casos mortales).

Se deben monitorizar los hemogramas durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Se deben realizar monitorizaciones frecuentes de hemogramas completos al inicio de cada ciclo de tratamiento y cerca del punto más bajo en pacientes que reciben tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo combinado.

Función hepática

Debido al aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; ver secciones 4.2 y 5.2). Se dispone de datos de seguridad limitados en 9 pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática moderada clasificada como Child Pugh B. Aunque no se notificaron hallazgos de seguridad inesperados en estos pacientes, los datos son insuficientes para respaldar una recomendación para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha investigado la eficacia de nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). No se han estudiado la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomienda el tratamiento con nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por fármacos con el tratamiento con nintedanib, incluyendo daño hepático grave con desenlace mortal. En la mayoría de los casos, la elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamilttransferasa [GGT]) y la bilirrubina fueron reversibles tras la reducción o interrupción de la dosis.

Se deben evaluar los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento combinado con nintedanib y docetaxel. Los valores se deben monitorizar según esté clínicamente indicado o periódicamente durante el tratamiento; es decir, en la fase de combinación con docetaxel, al inicio de cada ciclo de tratamiento y mensualmente si se continúa con nintedanib en monoterapia tras la interrupción de docetaxel.

Si se detectan elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesaria la interrupción, reducción de la dosis o suspensión del tratamiento con nintedanib (ver sección 4.2). Se deben investigar

otras causas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y tomar las medidas pertinentes según sea necesario. En caso de cambios específicos en los valores hepáticos (AST/ALT > 3 x LSN; bilirrubina total ≥ 2 x LSN y ALA < 2 x LSN), se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib. Salvo que se determine una causa alternativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con nintedanib (ver sección 4.2).

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), asiáticos y mujeres presentan un mayor riesgo de presentar elevaciones de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad del paciente, lo que también puede resultar en un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda una monitorización estrecha en pacientes con estos factores de riesgo.

Función renal

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

Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención a aquellos que presenten factores de riesgo de insuficiencia renal. En caso de insuficiencia renal, se debe considerar un ajuste de la terapia (ver sección 4.2 Ajustes de dosis).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de hemorragia. En el ensayo clínico (LUME-Lung 1; ver sección 5.1) con nintedanib, la frecuencia de hemorragia en ambos grupos de tratamiento fue comparable (ver sección 4.8). La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados a tumores. No se observaron desequilibrios en las hemorragias respiratorias ni mortales, ni se notificó ninguna hemorragia intracerebral.

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con hemorragia pulmonar reciente (> 2,5 ml de glóbulos rojos), así como a los pacientes con tumores de localización central con evidencia radiográfica de invasión local de vasos sanguíneos mayores o evidencia radiográfica de tumores cavitados o necróticos. Por lo tanto, no se recomienda tratar a estos pacientes con nintedanib.

Se han notificado episodios de hemorragia, tanto graves como leves, algunos de ellos mortales, en el periodo poscomercialización, incluyendo pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar hemorragia (para consultar los datos de los ensayos clínicos, véase también «Anticoagulación terapéutica» más adelante). En caso de hemorragia, se debe considerar el ajuste de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento según el criterio clínico (véase la sección 4.2). Los episodios de hemorragia poscomercialización incluyen, entre otros, los relacionados con los órganos gastrointestinales, respiratorios y del sistema nervioso central, siendo los más frecuentes los respiratorios.

Anticoagulación terapéutica

No se dispone de datos de ensayos clínicos en pacientes con predisposición hereditaria a la hemorragia ni en pacientes que recibieron una dosis completa de tratamiento anticoagulante antes del inicio del tratamiento con nintedanib (para consultar la experiencia poscomercialización, véase «Hemorragia» más arriba). En pacientes con tratamiento crónico a dosis bajas con heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó un aumento de la frecuencia de hemorragias. Los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante pudieron continuar con nintedanib y no mostraron un aumento en la frecuencia de eventos hemorrágicos. Los pacientes que toman anticoagulantes concomitantes, como warfarina o fenprocumón, deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado (INR) y los episodios clínicos de sangrado.

Metástasis cerebral

Metástasis cerebral estable

No se observó un aumento en la frecuencia de sangrado cerebral en pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente pretratadas que se mantuvieron estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del

tratamiento con nintedanib. Sin embargo, estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de sangrado cerebral.

Metástasis cerebral activa

Los pacientes con metástasis cerebral activa fueron excluidos de los ensayos clínicos y no se recomienda el tratamiento con nintedanib.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con nintedanib tienen un mayor riesgo de tromboembolia venosa, incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar eventos tromboembólicos. Se debe tener precaución, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de eventos tromboembólicos. Se debe suspender el tratamiento con nintedanib en pacientes con reacciones tromboembólicas venosas potencialmente mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el ensayo de fase 3 1199.13 (LUME-Lung 1). Se excluyó de este ensayo a pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus. Sin embargo, se observó un aumento en la frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con nintedanib en monoterapia. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con mayor riesgo cardiovascular, incluyendo enfermedad coronaria conocida. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que presenten signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con nintedanib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica

La frecuencia de perforación gastrointestinal fue comparable entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico. Sin embargo, según el mecanismo de acción, los pacientes tratados con nintedanib podrían presentar un mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Se han notificado casos de perforación gastrointestinal y colitis isquémica, algunos de ellos mortales, en el período poscomercialización con nintedanib. Se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de víscera hueca. Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib solo debe iniciarse al menos 4 semanas después de una cirugía mayor. El tratamiento con nintedanib debe suspenderse definitivamente en pacientes que presenten perforación gastrointestinal. En pacientes que desarrollan colitis isquémica, se debe suspender el tratamiento con nintedanib y, excepcionalmente, se puede reintroducir tras la resolución completa de la colitis isquémica y una evaluación cuidadosa del estado del paciente y otros factores de riesgo.

Proteinuria en rango nefrótico

Se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico tras la comercialización. Los hallazgos histológicos en casos individuales fueron compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado reversión de los síntomas tras la suspensión del tratamiento con nintedanib. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que presenten signos o síntomas de síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) tras la comercialización.

El PRES es un trastorno neurológico (confirmado mediante resonancia magnética) que puede presentarse con cefalea, hipertensión, alteraciones visuales, convulsiones, letargo, confusión y otras alteraciones visuales y neurológicas, y puede ser mortal. Se ha notificado PRES con otros inhibidores del VEGF.

Si se sospecha PRES, se debe suspender el tratamiento con nintedanib. Se desconoce la posibilidad de

reiniciar el tratamiento con nintedanib en pacientes que previamente han presentado PRES y debe dejarse a criterio del médico.

Complicación de la cicatrización de heridas

Debido a su mecanismo de acción, nintedanib puede afectar la cicatrización de heridas. No se observó un aumento en la frecuencia de alteraciones de la cicatrización de heridas en el ensayo LUME-Lung 1. No se realizaron ensayos específicos que investigaran el efecto de nintedanib en la cicatrización de heridas. Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib solo debe iniciarse o, en caso de interrupción perioperatoria, reanudarse según el criterio clínico de una cicatrización adecuada de la herida.

Efecto sobre el intervalo QT

No se observó prolongación del intervalo QT con nintedanib en el programa de ensayos clínicos (ver sección 5.1). Dado que se sabe que otros inhibidores de la tirosina quinasa afectan el intervalo QT, se debe tener precaución al administrar nintedanib a pacientes que puedan presentar prolongación del intervalo QTc.

Poblaciones especiales

En el ensayo 1199.13 (LUME-Lung 1), se observó una mayor frecuencia de eventos adversos graves (EAG) en pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal inferior a 50 kg, en comparación con pacientes con un peso ≥ 50 kg; sin embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue pequeño. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha en pacientes con un peso < 50 kg.

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 (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso supervisar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad de 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 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y 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, glucurónido de 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 concomitante de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró significativamente la farmacocinética de estos últimos (ver sección 5.2).

La administración concomitante de nintedanib con bosentán no alteró significativamente la farmacocinética

de nintedanib (ver sección 5.2).

La administración concomitante de nintedanib con docetaxel (75 mg/m²) no alteró significativamente la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos.

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

Pacientes con FPI, EPI, EPI-ES

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.

Pacientes con CPNM

No existe información sobre el uso de nintedanib en mujeres embarazadas, pero estudios preclínicos en animales han demostrado toxicidad reproductiva de este principio activo (ver sección 5.3). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la afección clínica requiera tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo al menos antes del tratamiento con nintedanib.

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

Si la paciente se queda embarazada mientras recibe nintedanib, debe ser informada del posible riesgo para el feto. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con nintedanib.

Lactancia

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

Fertilidad

Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de afectación de 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

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas (EPI) con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES)

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) 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 de MedDRA y la categoría de frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Resumen de las RAM 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			
Hemorragia (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 enzimas hepáticas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa (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 de leve a moderada. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que esta 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 5: 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.

Hemorragia

En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron hemorragia 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 hemorragia notificado más frecuente fue epistaxis no grave. Se produjeron acontecimientos de hemorragia 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 hemorragia 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 vigilaron como posibles riesgos 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.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se presentan en las siguientes secciones se basan en el ensayo pivotal de fase 3, global, doble ciego y aleatorizado 1199.13 (LUME-Lung 1), que compara el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a placebo más docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente tras quimioterapia de primera línea, y en datos observados durante el periodo poscomercialización. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) específicas para nintedanib notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, aumento de los valores de enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. La Tabla 6 presenta un resumen de las reacciones adversas según el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC). Para el manejo de reacciones adversas seleccionadas, véase la sección 4.4. A continuación, se describe la información sobre las reacciones adversas seleccionadas observadas en el ensayo LUME-Lung 1.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 6 resume las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento notificadas en el ensayo fundamental LUME-Lung 1 en pacientes con CPNM con histología tumoral de adenocarcinoma (n = 320) o durante el periodo poscomercialización. Se utilizan los siguientes términos para clasificar las reacciones adversas por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Resumen de RAMs por categoría de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Neutropenia febril, abscesos, sepsis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (incluye neutropenia febril)	Trombocitopenia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, desequilibrio electrolítico	Deshidratación, disminución del peso		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Cefalea ¹⁾		Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio (ver sección 4.4)	

Trastornos vasculares	Hemorragia ¹⁾ (ver sección 4.4)	Tromboembolia venosa ³⁾ , hipertensión		Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal		Perforación ¹⁾ , pancreatitis ²⁾	Colitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferas a elevada (ALT), aspartato aminotransferas a (AST) elevada, aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Hiperbilirrubinemia, gamma-glutamilttransferasa (GGT) elevada	Daño hepático inducido por el fármaco	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis (incluida estomatitis), erupción, alopecia ¹⁾	Prurito		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ¹⁾	Fallo renal (ver sección 4.4)	

1) En ensayos clínicos, la frecuencia no aumentó en pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.

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

3) Se han notificado casos de embolia pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Diarrea

Se observó diarrea en el 43,4 % ($\geq$ grado 3: 6,3 %) de los pacientes con adenocarcinoma del grupo de nintedanib. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en estrecha relación temporal con la administración de docetaxel. La mayoría de los pacientes se recuperaron de la diarrea tras la interrupción del tratamiento, el tratamiento antidiarreico y la reducción de la dosis de nintedanib.

Para consultar las medidas recomendadas y los ajustes de dosis en caso de diarrea, consulte las secciones 4.4 y 4.2, respectivamente.

Aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia

Se observaron reacciones adversas hepáticas en el 42,8 % de los pacientes tratados con nintedanib. Aproximadamente un tercio de estos pacientes presentaron reacciones adversas hepáticas de gravedad $\geq$ grado 3. En pacientes con parámetros hepáticos elevados, el uso del esquema de reducción gradual de la dosis fue la medida adecuada, y la interrupción del tratamiento solo fue necesaria en el 2,2 % de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, las elevaciones de los parámetros hepáticos fueron reversibles. Para obtener información sobre poblaciones especiales, medidas recomendadas y ajustes de dosis en caso de elevaciones de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, consulte las secciones 4.4 y 4.2, respectivamente.

Neutropenia, neutropenia febril y sepsis

Se han notificado sepsis y neutropenia febril como complicaciones posteriores a la neutropenia. Las tasas de sepsis (1,3%) y neutropenia febril (7,5%) aumentaron durante el tratamiento con nintedanib en comparación con el grupo placebo. Es importante monitorizar el hemograma del paciente durante el

tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel (ver sección 4.4).

Hemorragia

Durante el periodo poscomercialización, se han notificado eventos hemorrágicos graves y no graves, algunos de ellos mortales, en pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar hemorragia. Los eventos hemorrágicos poscomercialización incluyen, entre otros, los relacionados con los órganos gastrointestinales, respiratorios y del sistema nervioso central, siendo el más frecuente el respiratorio (véase también la sección 4.4).

Perforación

Como se esperaba debido a su mecanismo de acción, podría producirse perforación en pacientes tratados con nintedanib. Sin embargo, la frecuencia de pacientes con perforación gastrointestinal fue baja.

Neuropatía periférica

También se sabe que la neuropatía periférica se presenta con el tratamiento con docetaxel. Se notificó neuropatía periférica en el 16,5 % de los pacientes del grupo placebo y en el 19,1 % de los pacientes del grupo nintedanib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas (EPI) con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES)

Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina cinasa, incluyendo 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 endotelial 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 protooncogénica 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 de 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 primaria fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF). Las variables secundarias clave fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

Tasa anual de pérdida de la CVF

La tasa anual de pérdida 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 de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 7.

Tabla 7: Tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSI-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
IC del 95 %		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)

Valor de p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
------------	--	----------	--	--------	--	----------

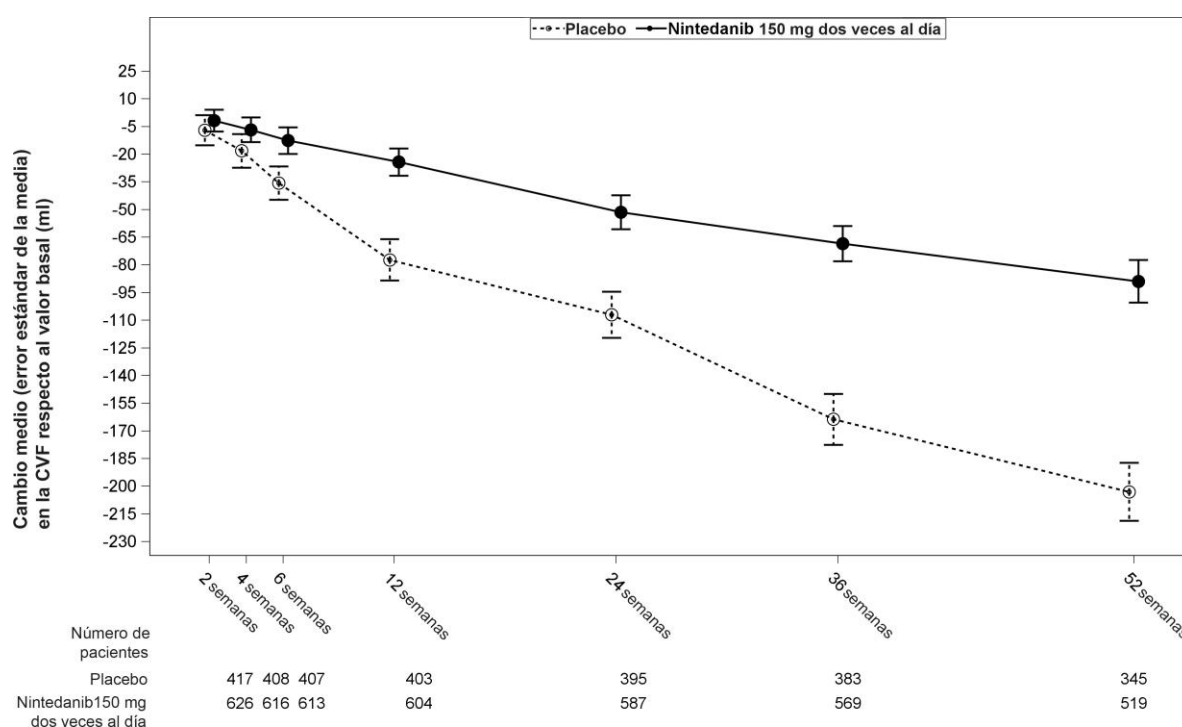
¹ Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.

IC: intervalo de confianza

En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltaban 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 tasa anual de pérdida entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (IC del 95 %: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (IC del 95 %: 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 [EEM]) 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 disminución absoluta de 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 de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 8.

Tabla 8: 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 Dr. Reddys 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib Dr. Reddys 150 mg dos veces al día	Placebo	Nintedanib Dr. Reddys 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 (<i>odds ratio</i>)		1,85		1,79		1,84
IC del 95 %		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Valor de 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 (<i>odds ratio</i>)		1,91		1,29		1,58
IC del 95 %		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Valor de 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 disminución 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 9: 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 de p^2		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (<i>hazard ratio</i>) ³		0,53		0,67		0,60
IC del 95 %		(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 del 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 (IC del 95 %: -3,09, 0,23; $p = 0,0923$). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica un empeoramiento menor en comparación con 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 de los estudios individuales y conjuntos en la Tabla 10.

Tabla 10: 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 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 (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo ¹						
Valor de p^2		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (<i>hazard ratio</i>) ³		1,15		0,38		0,64
IC del 95 %		(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 del 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 (IC del 95 %: 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 (IC del 95 %: 0,43, 1,12; $p = 0,1399$). Los resultados de todas las variables de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea a favor de nintedanib.

Tabla 11: 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 de p^2		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (<i>hazard ratio</i>) ³		0,63		0,74		0,70
IC del 95 %		(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 del 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 las variables exploratorias 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 Dr. Reddys 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 Dr. Reddys en monoterapia 136 pacientes. El resultado de la variable primaria mostró una reducción en la puntuación total del Cuestionario respiratorio de Saint George (CRSG) 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 la disminución de la CVF en los pacientes con enfermedad menos avanzada y tratados con Nintedanib Dr. Reddys en los ensayos INPULSIS de fase III. El perfil de seguridad y tolerabilidad de Nintedanib Dr. Reddys 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 Dr. Reddys 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 y 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 primaria fue el porcentaje de

pacientes con reacciones adversas gastrointestinales desde el inicio del estudio 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 tomografía computarizada de alta resolución (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”.

La variable primaria fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) (en ml) en el transcurso de 52 semanas. Las variables secundarias 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 clasificable (17,2 %) y otras EPI (12,2 %).

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.

Tasa anual de pérdida de la CVF

La tasa anual de pérdida 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 Dr. Reddys en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 12), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

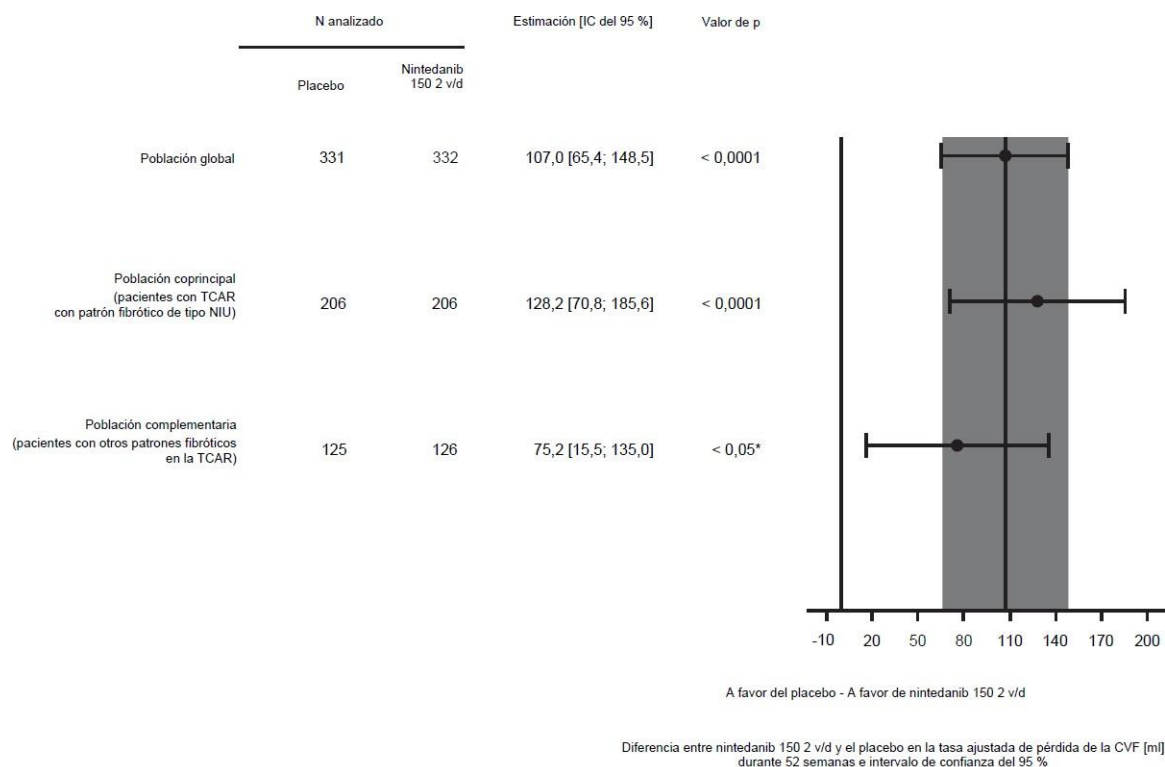
Tabla 12: Tasa anual de pérdida de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	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
IC del 95 %		(65,4, 148,5)
Valor de <i>p</i>		< 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).

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



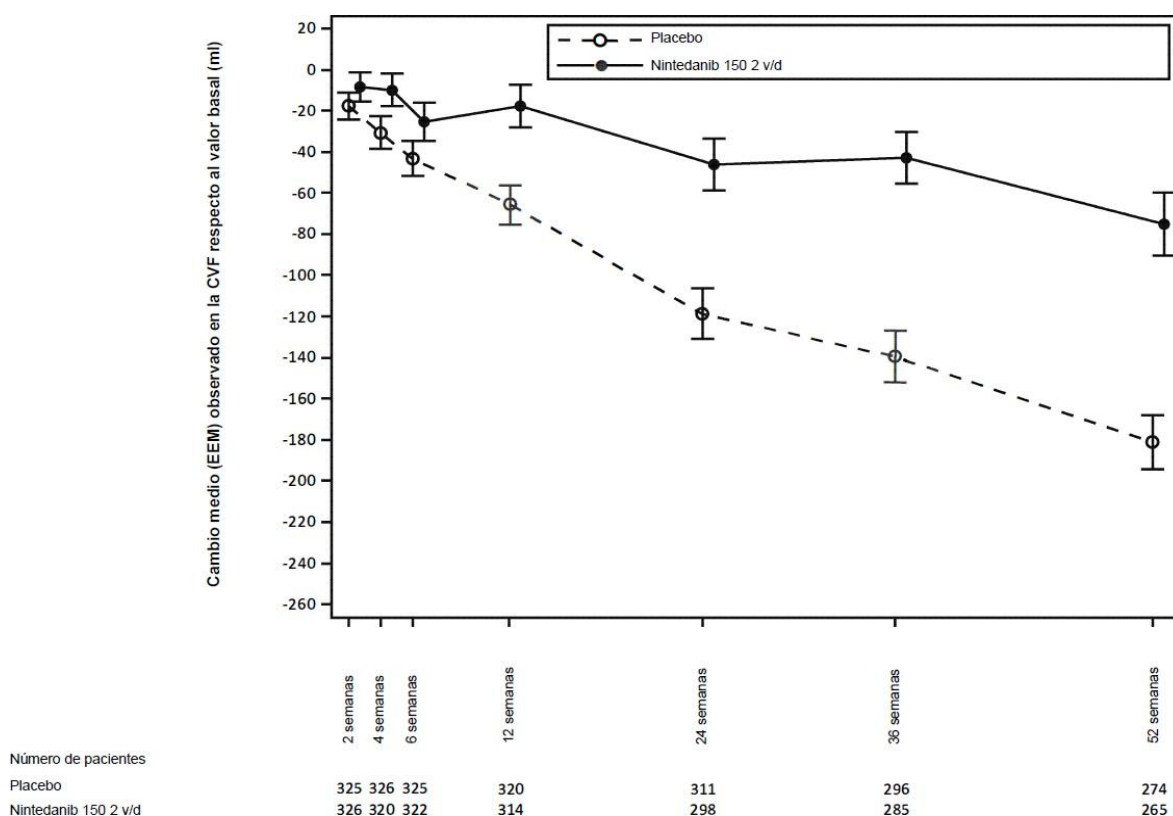
* Valor nominal de *p* (*p* = 0,014)

2 v/d = dos veces al día

Los resultados del efecto de Nintedanib en la reducción de la tasa anual de pérdida 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.

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 13).

Tabla 13: 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 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) ²		2,01
IC del 95 %		(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 (<i>odds ratio</i>) ²		1,42
IC del 95 %		(1,04, 1,94)
Valor nominal de <i>p</i>		0,0268

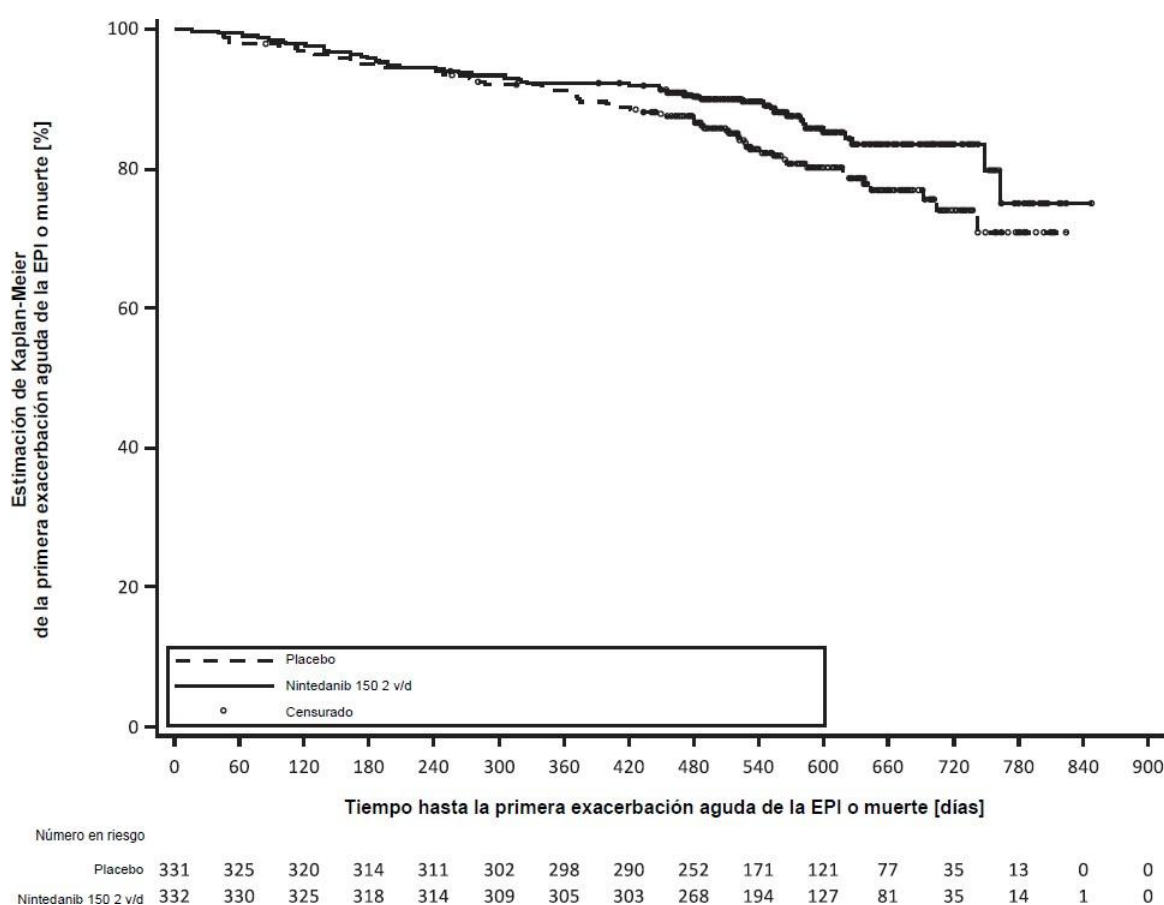
¹ Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida relativa superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes de los que no se disponía de datos a las 52 semanas se consideraron pacientes 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).

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 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 de 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 con una 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 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).

La variable primaria fue la tasa anual de pérdida de la CVF a lo largo de 52 semanas. Las variables secundarias 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 (CRSG) 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.

Tasa anual de pérdida de la CVF

La tasa anual de pérdida 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 14), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 14: Tasa anual de pérdida 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
IC del 95 %		(2,9, 79,0)
Valor de p		< 0,05

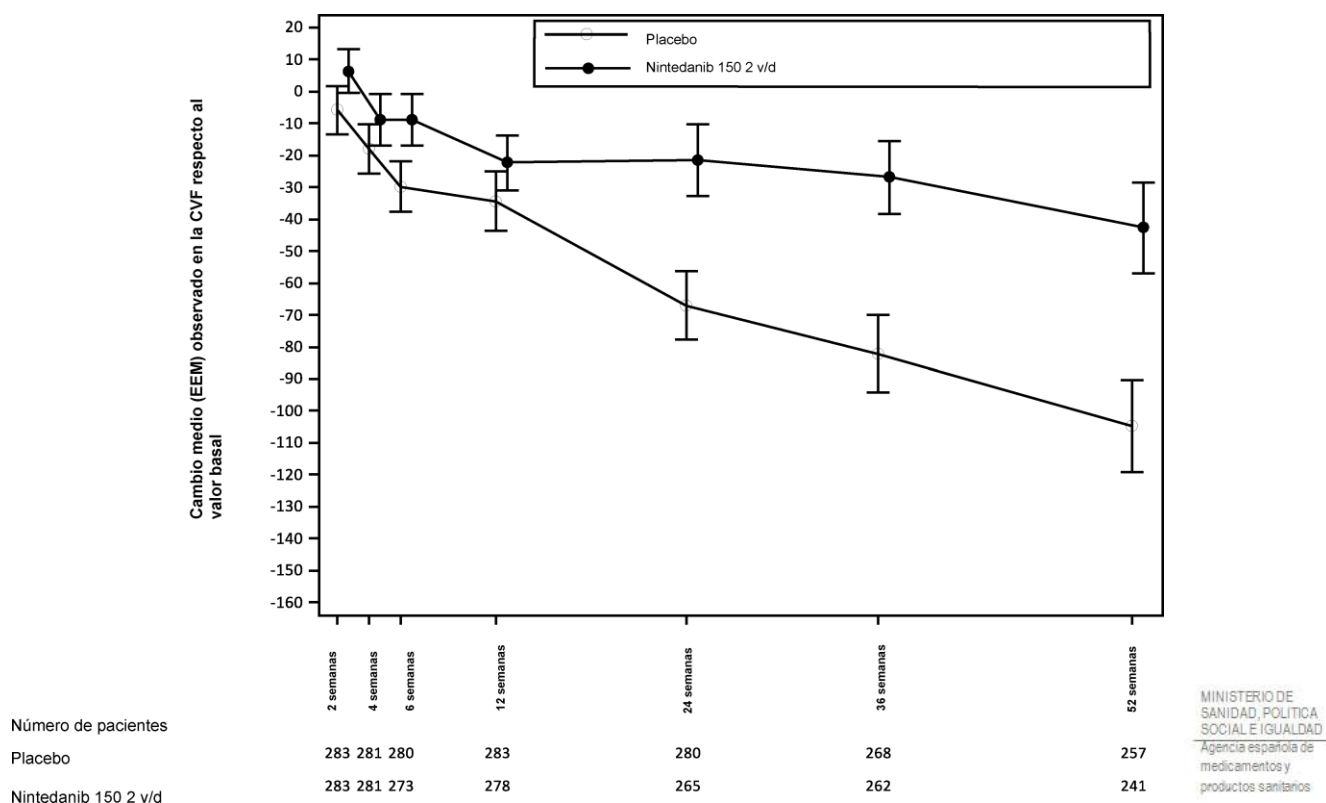
¹ Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado de ATA, sexo, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml], edad, estatura e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el 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-covarianzas de componentes de varianza.

El efecto de nintedanib para reducir la tasa anual de pérdida 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 otras variables 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, cociente de posibilidades = 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, cociente de posibilidades = 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 durante el tratamiento.

Un análisis exploratorio de los datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSICIS) 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 15: Cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF (ml) en la semana 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg dos veces al día
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
IC del 95 %		(8,1, 84,7)
Valor de 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 una 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 16: Tasa anual de pérdida 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
IC del 95 %		(0,09, 2,21)
Valor de 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 Saint George (CRSG) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG 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 grupo de placebo ($N = 9$; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo condujo a un cociente de riesgos 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 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 %).
- 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:

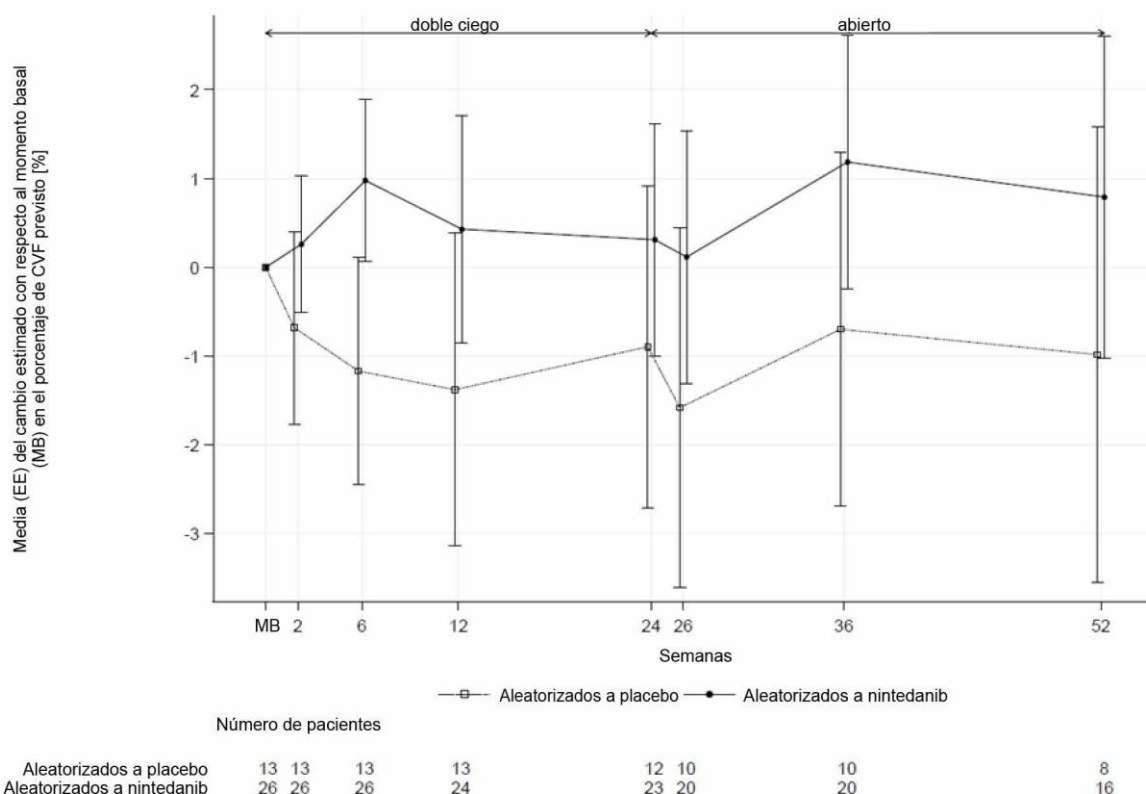
- **Exposición a nintedanib:**
 - La exposición a nintedanib descrita como $AUC_{\tau,ss}$ basada en la toma de muestras en estado estacionario fue en general similar en niños y adolescentes y comparable al $AUC_{\tau,ss}$ observada en adultos (ver sección 5.2).
- **Acontecimientos adversos aparecidos 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*



* 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).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Mecanismo de acción

Nintedanib es un triple inhibidor de la angioquinasa que bloquea la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR 1-3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une competitivamente al espacio de unión del trifosfato de adenosina (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, crucial para la proliferación y supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células musculares lisas vasculares). Además, inhibe la tirosina-proteína quinasa tipo Fms (Flt)-3, la tirosina-proteína quinasa específica de linfocitos (Lck) y la tirosina-proteína quinasa Src (Src), un protooncogén.

Efectos farmacodinámicos

La angiogénesis tumoral es una característica esencial que contribuye al crecimiento, la progresión y la formación de metástasis tumorales, y se desencadena principalmente por la liberación de factores proangiogénicos secretados por la célula tumoral (p. ej., VEGF y bFGF) para atraer células endoteliales y perivasculares del huésped y facilitar el aporte de oxígeno y nutrientes a través del sistema vascular. En modelos preclínicos de enfermedad, nintedanib, como agente único, interfirió eficazmente en la formación y el mantenimiento del sistema vascular tumoral, lo que resultó en la inhibición del crecimiento tumoral y la estasis tumoral. En particular, el tratamiento de xenoinjertos tumorales con nintedanib condujo a una rápida reducción de la densidad microvascular tumoral, la cobertura vascular de los pericitos y la perfusión

tumoral.

Las mediciones de resonancia magnética con contraste dinámico (DCE-MRI) mostraron un efecto antiangiogénico de nintedanib en humanos. No fue claramente dependiente de la dosis, pero la mayoría de las respuestas se observaron con dosis ≥ 200 mg. La regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre el efecto antiangiogénico y la exposición a nintedanib. Los efectos de la DCE-MRI se observaron entre 24 y 48 h después de la primera administración del medicamento y se mantuvieron o incluso aumentaron tras el tratamiento continuo durante varias semanas. No se observó correlación entre la respuesta de la DCE-MRI y la posterior reducción clínicamente significativa del tamaño de la lesión diana, pero la respuesta de la DCE-MRI se asoció con la estabilización de la enfermedad.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en el ensayo pivotal de fase 3 LUME-Lung 1

Se investigó la eficacia y seguridad de nintedanib en 1314 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente tras una línea de quimioterapia previa. La recurrencia local se definió como la reaparición local del tumor sin metástasis al inicio del ensayo. El ensayo incluyó a 658 pacientes (50,1%) con adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2%) con carcinoma escamocelular y 101 pacientes (7,7%) con otras histologías tumorales.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir nintedanib 200 mg por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m² de docetaxel intravenoso cada 21 días (n = 655) o placebo por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m² de docetaxel cada 21 días (n = 659). La aleatorización se estratificó según el estado en el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 frente a 1), el tratamiento previo con bevacizumab (sí frente a no), la metástasis cerebral (sí frente a no) y la histología tumoral (histología tumoral escamosa frente a no escamosa).

Las características de los pacientes se equilibraron entre los grupos de tratamiento dentro de la población general y dentro de los subgrupos según la histología. En la población general, el 72,7 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes no eran asiáticos (81,6 %), la mediana de edad fue de 60 años y el estado funcional ECOG inicial fue de 0 (28,6 %) o 1 (71,3 %); un paciente tenía un estado funcional ECOG inicial de 2. El 5,8 % de los pacientes presentaba metástasis cerebral estable al inicio del ensayo y el 3,8 % había recibido tratamiento previo con bevacizumab. El estadio de la enfermedad se determinó al momento del diagnóstico mediante la edición 6 o 7 de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC). En la población general, el 16,0 % de los pacientes tenía un estadio de la enfermedad $< \text{IIIB/IV}$, el 22,4 %, un estadio IIIB y el 61,6 %, un estadio IV. El 9,2 % de los pacientes ingresaron al ensayo con un estadio de la enfermedad localmente recurrente, tal como se había evaluado al inicio. En el caso de los pacientes con histología de adenocarcinoma, el 15,8 % tenía un estadio de la enfermedad $< \text{IIIB/IV}$, el 15,2 %, un estadio IIIB y el 69,0 %, un estadio IV. El 5,8 % de los pacientes con adenocarcinoma ingresaron al ensayo con un estadio de la enfermedad localmente recurrente, tal como se había evaluado al inicio.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) con base en la población por intención de tratar (ITT) y analizada mediante histología. La supervivencia global (SG) fue el criterio de valoración secundario clave. Otros resultados de eficacia incluyeron la respuesta objetiva, el control de la enfermedad, la modificación del tamaño tumoral y la calidad de vida relacionada con la salud.

La adición de nintedanib a docetaxel condujo a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte del 21 % para la población general (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,68-0,92; p = 0,0019), según lo determinado por el Comité de Revisión Independiente. Este resultado se confirmó en el análisis de seguimiento de la SSP (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,75-0,96; p = 0,0070), que incluyó todos los eventos registrados en el momento del análisis final de la SG. El análisis de la supervivencia global en la población general no alcanzó la significación estadística (HR: 0,94; IC del 95 %: 0,83-1,05). Cabe destacar que los análisis preplanificados según la

histología mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los grupos de tratamiento, únicamente en la población con adenocarcinoma (Tabla 17).

Como se muestra en la Tabla 17, la adición de nintedanib a docetaxel condujo a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte del 23 % en la población con adenocarcinoma (HR: 0,77; IC del 95 %: 0,62-0,96). En consonancia con estas observaciones, los criterios de valoración relacionados del ensayo, como el control de la enfermedad y la modificación del tamaño tumoral, mostraron mejoras significativas.

Tabla 17: Resultados de eficacia del ensayo LUME-Lung 1 para pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma

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

HR: razón de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza

* Análisis primario de la SSP realizado cuando se observaron 713 eventos de SSP según la evaluación del IRC en la población general por intención de tratar (ITT) (332 eventos en pacientes con adenocarcinoma).

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

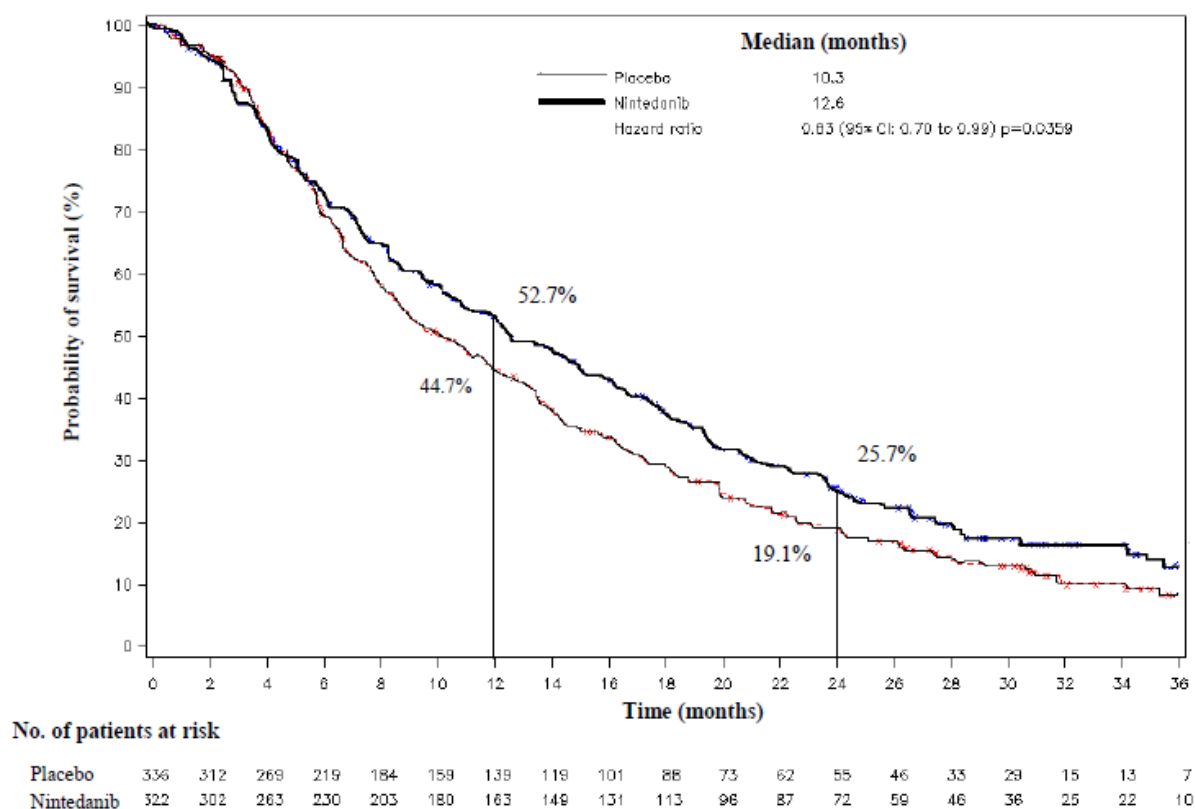
*** Análisis de la SG y análisis de la SSP de seguimiento realizados cuando se observaron 1121 casos de muerte en la población general por intención de tratar (ITT) (535 eventos en pacientes con adenocarcinoma).

+ La razón de probabilidades y el valor *p* se obtuvieron a partir de un modelo de regresión logística ajustado a la

puntuación de rendimiento ECOG basal (0 frente a 1). ° Media ajustada del mejor % de cambio desde el valor inicial y valor p generado a partir de un modelo ANOVA ajustado por ECOG PS inicial (0 versus 1), metástasis cerebrales al inicio (sí versus no) y tratamiento previo con bevacizumab (sí versus no).

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia general (SG) a favor del tratamiento con nintedanib más docetaxel en pacientes con adenocarcinoma, con una reducción del 17 % del riesgo de muerte (HR 0,83, $p = 0,0359$) y una mejoría media de la SG de 2,3 meses (10,3 frente a 12,6 meses, figura 7).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma por grupo de tratamiento en el ensayo LUME-Lung 1



Se realizó una evaluación preespecificada en la población de pacientes con adenocarcinoma que se consideró que habían ingresado al ensayo con un pronóstico de tratamiento particularmente desfavorable, es decir, pacientes que progresaron durante o poco después del tratamiento de primera línea antes de ingresar al ensayo. Esta población incluyó a aquellos pacientes con adenocarcinoma identificados al inicio como pacientes con progresión y que ingresaron al ensayo menos de 9 meses después del inicio del tratamiento de primera línea. El tratamiento de estos pacientes con nintedanib en combinación con docetaxel redujo el riesgo de muerte en un 25%, en comparación con placebo más docetaxel (HR 0,75; IC del 95%: 0,60-0,92; $p = 0,0073$). La mediana de supervivencia global (SG) mejoró a los 3 meses (nintedanib: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses). En un análisis post-hoc en pacientes con adenocarcinoma que habían progresado y entrado en el ensayo ≥ 9 meses después del inicio de su tratamiento de primera línea, la diferencia no alcanzó significación estadística (HR para SG: 0,89; IC del 95 %: 0,66-1,19). La proporción de pacientes con adenocarcinoma en estadio $< \text{IIIB/IV}$ al diagnóstico fue pequeña y se mantuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento (placebo: 54 pacientes [16,1 %]; nintedanib: 50 pacientes [15,5 %]). El HR para la SSP y la SG de estos pacientes fue de 1,24 (IC del 95 %: 0,68; 2,28) y 1,09 (IC del 95 %: 0,70; 1,70), respectivamente. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño, no hubo interacción significativa y el IC fue amplio e incluyó el HR para la SG de la población general con adenocarcinoma.

Calidad de vida

El tratamiento con nintedanib no modificó significativamente el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas preespecificados de tos, disnea y dolor, pero sí provocó un deterioro significativo en la escala de síntomas de diarrea. No obstante, se observó el beneficio general del tratamiento con nintedanib sin afectar negativamente la calidad de vida autopercebida.

Efecto sobre el intervalo QT

Se registraron y analizaron las mediciones de QT/QTc de un ensayo específico que comparó la monoterapia con nintedanib frente a la monoterapia con sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales. En este ensayo, dosis orales únicas de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días, no prolongaron el intervalo QTcF. Sin embargo, no se realizó un ensayo exhaustivo sobre el intervalo QT con nintedanib administrado en combinación con docetaxel.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con el medicamento de referencia que contiene nintedanib en todos los subgrupos de la población pediátrica en cáncer de pulmón de células no pequeñas (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en 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 (intervalo de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (IC del 90 %: 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: 95,3-152,5 %) 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 pudín de chocolate durante un máximo de 15 minutos no afectó a la calidad farmacéutica. Se observó hinchamiento y deformación de las cápsulas debido a la captación de agua por la cubierta exterior de la cápsula de gelatina con un tiempo de exposición mayor al alimento blando. Por consiguiente, no cabría esperar que tomar las cápsulas con alimentos blandos alterara el efecto clínico si se toman inmediatamente.

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-glucosiltransferasa (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 de absorción, distribución, metabolismo y excreción (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 de 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 [¹⁴C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV). La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de nintedanib se puede considerar lineal respecto al tiempo (es decir, los datos de una sola dosis pueden extrapolarse a los datos de múltiples dosis). La acumulación en el caso de múltiples administraciones fue de 1,04 veces para la C_{max} y de 1,38 veces para el AUC_{τ} . Las concentraciones mínimas de nintedanib permanecieron estables durante más de un año.

Otra información sobre interacciones farmacológicas

Metabolismo

No se prevén interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos, inhibidores o inductores del CYP, ya que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido de BIBF 1202 no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos, y nintedanib fue metabolizado por las enzimas CYP en un grado significativo.

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.

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 intervalo 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 el peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo intervalo que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática

En un estudio específico de fase I de dosis única y en comparación con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3-3,7 para la C_{max} y 1,2-3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta basándose en la C_{max} (IC del 90 %: 4,4-13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7-13,1) basándose en el AUC, respectivamente, en comparación 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, los cocientes ajustados de la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 93 % (57-151 %) y del 96 % (70-131 %) para la C_{max} y el AUC_{0-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 Dr. Reddys con bosentán en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de Nintedanib Dr. Reddys antes y después de administraciones múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado estacionario. Los cocientes ajustados de la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 % fueron del 103 % [86-124 %] y del 99 % [91-107 %] para la C_{max} y el AUC_{0-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 la media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 117 % (108-127 %; C_{max}) y del 101 % (93-111 %; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol y del 101 % (90-113 %; C_{max}) y del 96 % (91-102 %; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente ($n = 15$), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib no tiene ningún efecto relevante sobre la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel.

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 desarrollar 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 de los cartílagos epifisarios 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.

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

No se observaron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos *cynomolgus*. Se observaron aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, únicamente en monos *rhesus*.

Toxicidad para la reproducción

En el caso de las ratas, se observaron mortalidad embriofetal y efectos teratogénicos 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, se observaron mortalidad embrifetal y efectos teratogénicos a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos dudosos en el desarrollo embrifetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

En conejos, se observó letalidad embrifetal con una exposición aproximadamente 8 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 200 mg dos veces al día (para CPNM). Se observaron efectos teratogénicos en los arcos aórticos, en combinación con el corazón y el sistema urogenital, con una exposición 4 veces superior a la MRHD de 200 mg dos veces al día, y en el desarrollo embrifetal del esqueleto axial con una exposición 3 veces superior a la MRHD de 200 mg dos veces al día.

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

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

En el caso de las ratas, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radiactivamente y/o sus metabolitos se excretaron en la leche ($\leq 0,5$ % 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 carcinogénico de nintedanib.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Triglicéridos de cadena media
- Grasa dura
- Polisorbato 80
- Oleato de sorbitán

Cubierta de la cápsula

- Gelatina
- Glicerol
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Agua purificada

Tinta de impresión

- Barniz de goma laca
- Óxido de hierro negro (E172)
- Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas blandas están disponibles en los siguientes tamaños de envase:

30 x 1, 60 x 1 y 120 x 1 cápsula blanda en blísteres unidos perforados de OPA/Alu/PVC-Alu.

30, 60 y 120 cápsulas blandas en blísteres de OPA/Alu/PVC-Alu.

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

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avda. Josep Tarradellas nº 38
08029 Barcelona
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nintedanib Dr. Reddys 100 mg cápsulas blandas EFG. 90.684

Nintedanib Dr. Reddys 150 mg cápsulas blandas EFG. 90.685

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

Octubre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2025