



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN Nº **6747**

BUENOS AIRES, **28 JUN 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013156-14-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN N°

6747

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que de acuerdo a la documentación agregada a fs. 442/445 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-12381-14-0 se encuentra aprobado.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN N°

6 7 4 7

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VARGATEF y nombre/s genérico/s NINTEDANIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN Nº

6747

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado.

ARTICULO 7º- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN N°

6747

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-013156-14-0

DISPOSICIÓN N°:

6747

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

6747

Nombre comercial: VARGATEF

Nombre/s genérico/s: NINTEDANIB

País de Origen de Elaboración: ALEMANIA

País de procedencia: ALEMANIA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH (ELABORACION GRANEL), BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG. (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO), PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.K. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: GAMMELSBACHER STR. 2 (69412), EBERBACH, ALEMANIA (GRANEL), BINGER STRASSE 173 (55216), INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO), SIEMENSSTRABE 1, BÖHEN, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), UP'N NIEN ESCH, GREVEN, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO

J M 7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. LIBERTADOR Nº 7208, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA.

Nombre Comercial: VARGATEF.

Clasificación ATC: L01XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CANCER PULMONAR NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO, METASTASICO O RECURRENTE CON HISTOLOGIA TUMORAL DE ADENOCARCINOMA TRAS LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA.

Concentración/es: 100 mg DE NINTEDANIB (COMO ETANOSULFONATO 120,4 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NINTEDANIB 100 mg (COMO ETANOSULFONATO 120,4 mg).

Excipientes: GELATINA 111,24 mg, TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIANA 107,40 mg, GRASA DURA 51 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 1,21 mg, LECITINA (E322) 1,20 mg, GLICERINA AL 85% 49,09 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO ROJO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 0,06 mg,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 0,36 mg, TINTA DE COLOR NEGRO OPACODE C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: VARGATEF.

Clasificación ATC: LO1XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CANCER PULMONAR NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO, METASTASICO O RECURRENTE CON HISTOLOGIA TUMORAL DE ADENOCARCINOMA TRAS LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA.

Concentración/es: 150 mg DE NINTEDANIB (COMO ETANOSULFONATO 180,6 mg).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NINTEDANIB 150 mg (COMO ETANOSULFONATO 180,60 mg).

Excipientes: GELATINA 141,84 mg, TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIANA 161,10 mg, GRASA DURA 76,50 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 0,39 mg, LECITINA (E322) 1,80 mg, GLICERINA AL 85% 61,43 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO ROJO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 1,24 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 1,86 mg, TINTA DE COLOR NEGRO OPACODE C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6 7 4 7

Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

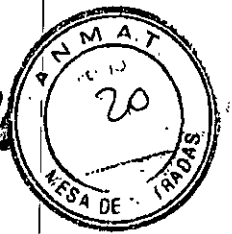
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 6747

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Rótulo
Envase primario:
BLISTER ALUMINIO/ ALUMINIO

ORIGINAL

6747



28 JUN 2016

VARGATEF®
NINTEDANIB 100 mg
Cápsulas blandas

vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:

Nota: Igual información para la presentación de 120 cápsulas blandas (blisters), cambiando sólo contenido neto.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Valeria Mauro
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 14025

Farm. Valeria Mauro
Apoderada - Directora Técnica

Página 1 de 2

ORIGINAL

Proyecto de Rótulo
Envase primario:
BLISTER ALUMINIO/ ALUMINIO

6747



VARGATEF®
NINTEDANIB 150 mg
Cápsulas blandas

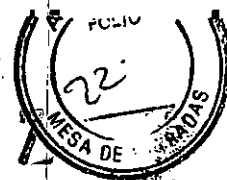
vía oral

BI Logo

L:
FF:
FV:

ORIGINAL

674



Proyecto de Rótulo
Envase secundario:
ESTUCHE

VARGATEF®
NINTEDANIB 100 mg
Cápsulas blandas
BI Logo

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ALEMANA

Concentración 100 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 100 mg (equivalente a 120,4 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

Vía de administración: Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo vigilancia y prescripción médica, no puede repetirse sin nueva receta médica

Blister: No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentaciones

Blisters: Envases con 60 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

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

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

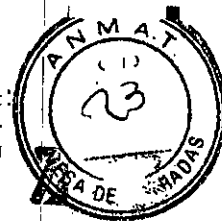
Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Proyecto de Rótulo
Envase secundario:
ESTUCHE

ORIGINAL

674



Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Avda. del Libertador 7208, C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Dir. Téc.: Valeria Mauro, Farmacéutica.

L:

FF:

FV:

Nota: Igual información para la presentación de 120 cápsulas blandas (blisters), cambiando sólo contenido neto.

ORIGINAL

6747



Proyecto de Rótulo
Envase secundario:
ESTUCHE

VARGATEF®
NINTEDANIB 150 mg
Cápsulas blandas
BI Logo

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Concentración 150 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 150 mg (equivalente a 180,6 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

Vía de administración: Oral.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo vigilancia y prescripción médica, no puede repetirse sin nueva receta médica

Blister: No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentaciones

Blisters: Envases con 60 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

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

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

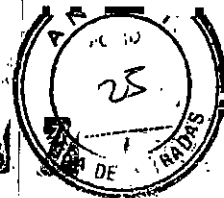
Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Proyecto de Rótulo
Envase secundario:
ESTUCHE

ORIGINAL

674



Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Avda. del Libertador 7208, C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Dir. Téc.: Valeria Mauro, Farmacéutica.

L:

FF:

FV:

Nota: Igual información para la presentación de 120 cápsulas blandas (blisters), cambiando sólo contenido neto.



VARGATEF®
NINTEDANIB
Cápsulas blandas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Concentración 100 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 100 mg (equivalente a 120,4 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

Concentración 150 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 150 mg (equivalente a 180,6 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

INDICACIONES

Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (*non-small cell lung cancer*, NSCLC, por su sigla en inglés) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

ACCION TERAPEUTICA:

Agentes antineoplásicos; inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE31

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

Nintedanib es un triple inhibidor de angiocinasas, que actúa bloqueando la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*)



receptors VEGFR 1-3), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptors* PDGFR α y β) y del factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor receptors* FGFR 1-3). Nintedanib se une competitivamente al bolsillo de unión de ATP de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células de la musculatura lisa vascular). También produce la inhibición de las quinasas Flt-3, Lck y Src.

Efectos farmacodinámicos

La angiogénesis tumoral es un factor esencial que contribuye al crecimiento tumoral, la progresión y la formación de metástasis, y es desencadenada principalmente por la liberación de factores proangiogénicos secretados por las células tumorales (es decir, VEGF y bFGF) para atraer a las células endoteliales y perivasculares del huésped promoviendo el suministro de oxígeno y nutrientes a través del sistema vascular del huésped. En los modelos preclínicos de la enfermedad, nintedanib, como agente único, interfirió efectivamente con la formación y el mantenimiento del sistema vascular tumoral, lo que condujo a 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 del tumor, la cobertura vascular de los pericitos y la perfusión tumoral.

Las mediciones de imágenes por resonancia magnética nuclear dinámica aumentada con contraste (*dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) indicaron un efecto antiangiogénico de nintedanib en los seres humanos. Dicho efecto no fue claramente dependiente de la dosis, pero la mayoría de las respuestas se observaron con dosis de ≥ 200 mg. El análisis de regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa del efecto antiangiogénico con la exposición a nintedanib. Los efectos detectados mediante DCE-MRI se observaron 24-48 h después de la primera toma del fármaco, y se mantuvieron o incluso se incrementaron luego del tratamiento continuado a lo largo de varias semanas. No se determinó ninguna correlación de la respuesta de DCE-MRI y la posterior reducción clínicamente significativa observada en el tamaño de la lesión objetivo, pero la respuesta de DCE-MRI estuvo asociada con la estabilización de la enfermedad.

ENSAYOS CLÍNICOS

Eficacia en el estudio pivote de fase 3 LUME-Lung 1

La eficacia y la seguridad de Vargatef[®] se investigaron en 1314 pacientes con NSCLC localmente avanzado, recurrente o metastásico tras una línea de quimioterapia previa. Localmente recurrente se definió como la reaparición local del tumor sin metástasis al ingreso al estudio. El estudio incluyó 658 pacientes (50,1 %) con adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2 %) con carcinoma escamoso y 101 pacientes (7,7 %) con otras histologías tumorales.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir nintedanib 200 mg por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m² de docetaxel i.v. cada 21 días (n = 655) o bien 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 de acuerdo con el estado del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 vs. 1), pretratamiento con bevacizumab (sí vs. no), metástasis cerebrales (sí vs. no) e histología tumoral (histología tumoral escamosa *versus* no



escamosa).

Las características de los pacientes estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento dentro de la población general del estudio y dentro del subgrupo de pacientes con adenocarcinoma. En la población general, el 72,7 % de los pacientes fueron de sexo masculino. La mayoría de los pacientes fueron de raza no asiática (81,6 %), la mediana de la edad fue 60,0 años, el estado funcional ECOG basal fue 0 (28,6 %) ó 1 (71,3 %); uno de los pacientes tenía estado funcional ECOG 2 en el nivel basal. El 5,8 % de los pacientes tenían metástasis cerebral estable al momento del ingreso al estudio y el 3,8 % había sido tratado anteriormente con bevacizumab.

El estadio de la enfermedad se determinó al momento del diagnóstico sobre la base de los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) / Comité Conjunto de Cáncer de Estados Unidos (American Joint Committee on Cancer, AJCC) Edición 6 o Edición 7. En la población general, el 16,0 % de los pacientes tenía enfermedad en estadio < IIIB/IV, el 22,4 % tenía enfermedad en estadio IIIB y el 61,6 % tenía enfermedad en estadio IV. El 9,2 % de los pacientes ingresó al estudio con estadio de enfermedad localmente recurrente tal como habían sido evaluados en el nivel basal. En los pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma, el 15,8 % de los pacientes tenía enfermedad en estadio < IIIB/IV, el 15,2 % tenía enfermedad en estadio IIIB y el 69,0 % tenía enfermedad en estadio IV.

El 5,8 % de los pacientes con adenocarcinoma ingresó al estudio con estadio de enfermedad localmente recurrente tal como habían sido evaluados en el nivel basal.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (PFS), evaluada por un comité de revisión independiente (IRC) basada de la población con intención de tratamiento (ITT) y la determinada mediante histología. La sobrevida global (OS) fue el criterio de valoración secundario clave. Otros parámetros de eficacia fueron la respuesta objetiva, el control de la enfermedad, el cambio en el tamaño del tumor y la calidad de vida relacionada con la salud.

Tal como se puede apreciar en la Tabla 1, la adición de nintedanib al docetaxel condujo a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 21 %, estadísticamente significativa para la población general del estudio (tasa de riesgo (*hazard ratio*, HR): 0,79; intervalo de confianza (*confidence interval*, CI) del 95 %: 0,68 – 0,92; $p = 0,0019$) según lo determinado por el IRC. Este resultado fue confirmado en el análisis de PFS de seguimiento (HR: 0,85, CI 95 %: 0,75 – 0,96; $p = 0,0070$), el cual incluyó todos los eventos obtenidos al momento del análisis de OS final. El análisis de sobrevida general realizado en la población general no alcanzó la significancia estadística (HR 0,94; CI 95%: 0,83 - 1,05).

Es digno de mención el hecho de que los análisis preplanificados en función de la histología indicaron una diferencia estadísticamente significativa en la OS entre las ramas de tratamiento únicamente en la población de pacientes con adenocarcinoma.

La adición de nintedanib al docetaxel condujo a una reducción estadísticamente significativa del 23 % en el riesgo de progresión o muerte para la población con adenocarcinoma (HR: 0,77; CI 95%: 0,62 - 0,96).

En concordancia con estas observaciones, objetivos relacionados del estudio, como control de la enfermedad y cambio en el tamaño tumoral, evidenciaron mejoras significativas.

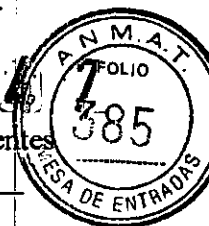


Tabla 1 Resultados de eficacia para el estudio LUME-Lung 1 para todos los pacientes y para los pacientes con histología tumoral de tipo adenocarcinoma

	Todos los pacientes		Histología tumoral de tipo adenocarcinoma	
	Vargatef (n = 565)	Placebo (n = 569)	Vargatef (n = 277)	Placebo (n = 285)
Sobrevida libre de progresión (PFS)*				
Número de muertes o progresiones, n (%)	339 (60,0)	375 (65,9)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediana de PFS [meses]	3,4	2,7	4,0	2,8
HR (CI 95 %)**	0,79 (0,68, 0,92)		0,77 (0,62, 0,96)	
Valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada**	0,0019		0,0193	
Control de la enfermedad [%]				
Cociente de probabilidades (OR) (CI 95 %) [†]	1,56 (1,23, 1,98)		1,98 (1,41, 2,77)	
Valor p ⁺	0,0002		<0,0001	
Respuesta objetiva [%]				
Cociente de probabilidades (OR) (CI 95 %) [†]	1,77 (0,85, 3,89)		1,25 (0,53, 3,01)	
Valor p ⁺	0,1283		0,6122	
Media ajustada del mejor cambio % del tamaño tumoral respecto del nivel basal [%]				
Valor p [°]	0,0002		0,0002	
Sobrevida global (OS)***				
Número de eventos de OS, n (%)	564 (86,1)	557 (84,5)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediana de OS [meses]	10,1	9,1	12,6	10,3
HR (CI 95 %)	0,94 (0,83, 1,05)		0,83 (0,70, 0,99)	
Valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada*	0,2720		0,0359	

*Análisis primario de sobrevida libre de progresión (PFS) basado en un total de 713 eventos de PFS en la población general del estudio.

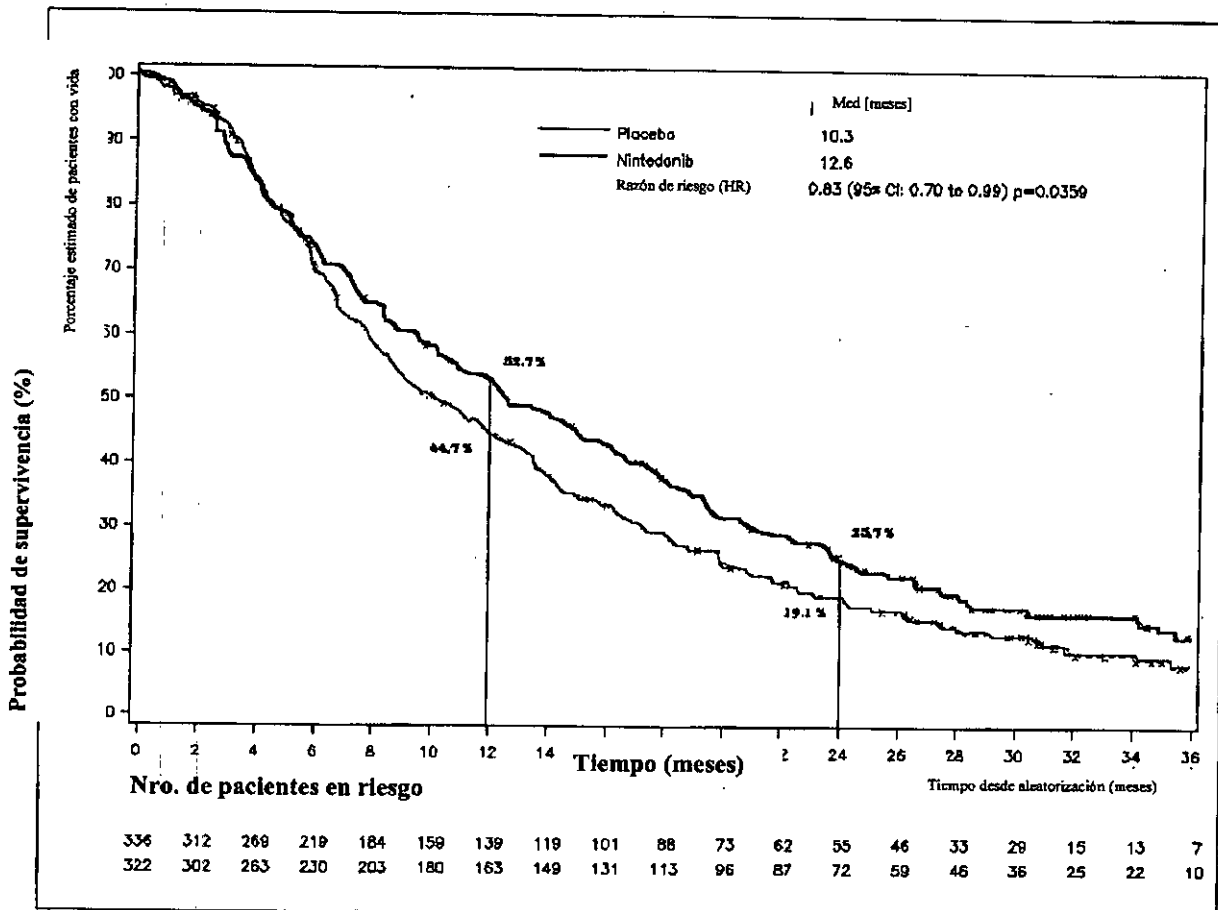


PROYECTO DE PROSPECTO

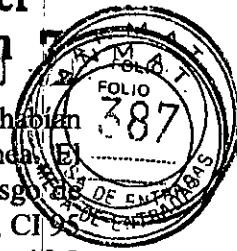
- ** Estratificación por estado funcional (*performance status*, PS) de ECOG basal (0 versus 1), metástasis cerebrales en el nivel basal (sí versus no) y tratamiento previo con bevacizumab (sí versus no), y en la población de todos los pacientes también se aplicó estratificación por histología tumoral (escamoso versus no escamoso).
- *** Análisis de supervivencia general (OS) basado en un total de 1121 muertes en la población general del estudio.
- + La tasa de probabilidades (*odds ratio*, OR) y el valor p se obtienen a partir de un modelo de regresión logística con ajuste para categoría funcional (PS) de ECOG basal (0 versus 1), y en la población de todos los pacientes con ajuste adicional para histología tumoral (escamoso versus no escamoso).
- o La media ajustada del mejor cambio porcentual respecto del nivel basal y el valor p se generan a partir de un modelo ANOVA con ajuste para categoría funcional de ECOG basal (0 versus 1), metástasis cerebrales en el nivel basal (sí versus no) y tratamiento previo con bevacizumab (sí versus no). En la población de todos los pacientes además se aplicó un ajuste por histología tumoral (escamoso versus no escamoso). Un paciente (135301) tuvo una categoría funcional de ECOG basal de 2.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS a favor del tratamiento con nintedanib más docetaxel en los pacientes con adenocarcinoma con una reducción del 17 % en el riesgo de muerte (HR 0,83, p = 0,0359) y una mediana de mejoría de la OS de 2,3 meses (10,3 versus 12,6 meses, Figura 1).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global para los pacientes con histología tumoral adenocarcinoma, por grupo de tratamiento, en el estudio LUME-Lung 1



Se llevó a cabo una evaluación adicional en la población de pacientes con adenocarcinoma que habían ingresado en el estudio con un pronóstico terapéutico particularmente desfavorable, es decir, pacientes que tuvieron progresión durante la terapia de primera línea o poco después de la misma antes de su ingreso al estudio. Esta población incluyó a los pacientes con adenocarcinoma



identificados en el nivel basal como pacientes que habían tenido progresión y que habían ingresado al estudio menos de 9 meses después del inicio de su terapia 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 el tratamiento de placebo más docetaxel (HR 0,75; CI 95 %: 0,60 - 0,92; $p = 0,0073$). La mediana de OS mejoró a razón de 3 meses (nintedanib: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses).

En un análisis *post-hoc* en pacientes con adenocarcinoma que tuvieron progresión e ingresaron al estudio ≥ 9 meses después del inicio de su terapia de primera línea, la diferencia no alcanzó una significancia estadística (HR para OS: 0,89, CI 95 % 0,66 - 1,19).

La proporción de pacientes con adenocarcinoma en estadio $< \text{IIIB/IV}$ al momento del diagnóstico fue reducida y estuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento (placebo: 54 pacientes (16,1 %); nintedanib: 50 pacientes, (15,5 %)). La HR para estos pacientes para la PFS y la OS fue 1,24 (CI 95 %: 0,68; 2,28) y 1,09 (CI 95 %: 0,70, 1,70), respectivamente. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue reducido, no hubo ninguna interacción significativa y el intervalo de confianza fue amplio e incluyó la HR para la OS de la población general de pacientes con adenocarcinoma

Calidad de vida

El tratamiento con nintedanib no produjo un cambio significativo en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas preespecificados, tos, disnea y dolor, pero dio lugar a un deterioro significativo en la escala de síntomas de diarrea. Sin embargo, la mejoría global proporcionada por el tratamiento con nintedanib no afectó negativamente a la calidad de vida global descrita por los propios pacientes.

Intervalo QT

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

Estudios en pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios clínicos en niños ni adolescentes.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de nintedanib puede considerarse lineal en relación con el tiempo (es decir, los datos de las dosis únicas pueden extrapolarse a datos de dosis múltiples). La acumulación observada tras la administración de dosis múltiples fue de 1,04 veces para C_{max} y de 1,38 veces para AUC_{τ} . Las concentraciones valle de nintedanib se mantuvieron estables durante más de un año.



Absorción

Nintedanib alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 - 4 h después de la administración por vía oral como cápsulas de gelatina blanda en estado posprandial (rango 0,5 - 8 h). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue 4,69 % (CI 90 %: 3,615 - 6,078) en los voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad se ven reducidas por los efectos de los transportadores y por un grado sustancial de metabolismo de primer paso.

La proporcionalidad a la dosis se demostró a través del incremento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 - 450 mg una vez al día y de 150 - 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se lograron dentro de un lapso de administración de una semana como máximo.

Tras la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib se incrementó aproximadamente un 20 % en comparación con la administración en ayunas (CI: 95,3 - 152,5 %) y la absorción fue más lenta (mediana de t_{max} : en ayunas: 2,00 h; en estado posprandial: 3,98 h).

Distribución

Nintedanib sigue una cinética de disposición como mínimo bifásica. Tras la administración mediante infusión intravenosa, se observó un volumen de distribución elevado durante la fase terminal (V_z : 1050 L, gCV 45,0 %).

El grado de unión a las proteínas de nintedanib observado *in vitro* en el plasma humano fue elevado, con una fracción ligada del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la principal proteína de unión. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre:plasma de 0,869.

Metabolismo

La reacción metabólica prevalente en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterasas, que conduce a la formación de la fracción ácido libre BIBF 1202. BIBF 1202 luego es glucuronizado por las enzimas UGT (a saber, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10), con la consecuente transformación en el BIBF 1202 glucurónido. Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante en dicho proceso. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo ser detectado en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 %, en comparación con alrededor de un 25 % en el caso de la escisión de ésteres.

En los experimentos *in vivo* preclínicos, BIBF 1202 no evidenció eficacia a pesar de su actividad en los receptores que son el blanco de acción del fármaco.

Eliminación

La depuración plasmática total tras la administración por infusión intravenosa fue elevada (CL: 1390 ml/min, gCV 28,8 %). La excreción urinaria de fármaco inalterado dentro de las 48 h fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (gCV 31,5 %) tras la administración por vía oral, y del aproximadamente el 1,4 % de la dosis (gCV 24,2 %) tras la administración por vía intravenosa; la depuración renal fue 20 ml/min (gCV 32,6 %). La principal vía de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco tras la administración por vía oral de [14 C] nintedanib fue la excreción fecal/biliar (93,4 % de la dosis, gCV 2,61 %). La contribución de la excreción



renal a la depuración total fue baja (0,649 % de la dosis, gCV 26,3 %). La recuperación total se consideró completa (superior al 90 %) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 h (gCV % aprox. 50 %).

Relación exposición-respuesta

En los análisis exploratorios de la relación farmacocinética-eventos adversos, una mayor exposición a nintedanib tendió a estar asociada con elevaciones en las enzimas hepáticas, pero no con eventos adversos gastrointestinales.

No se efectuaron análisis de farmacocinética-eficacia para los criterios de valoración clínicos. El análisis de regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a nintedanib y la respuesta de DCE-MRI.

Factores intrínsecos y extrínsecos; poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes oncológicos y en los pacientes de la población objetivo. La exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la existencia de un deterioro renal leve o moderado (estimado sobre la base de la depuración de creatinina), la presencia de metástasis hepáticas, el puntaje de estado funcional ECOG, el consumo de alcohol ni el genotipo de P-gp. Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de los factores intrínsecos y extrínsecos que se detallan a continuación. Sobre la base de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición que se observó en el estudio clínico LUME-Lung 1, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. No obstante, se recomienda un estrecho monitoreo en los pacientes que presenten varios de estos factores de riesgo combinados (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

Edad

La exposición a nintedanib se incrementó en forma lineal en función de la edad. Los valores de $AUC_{\tau,ss}$ evidenciaron una reducción del 16 % para un paciente de 45 años de edad (percentilo 5) y se incrementaron a razón de un 13 % para un paciente de 76 años de edad (percentilo 95) respecto de un paciente con una mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población fue mayor de 75 años. No se han efectuado estudios en poblaciones pediátricas.

Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. Los valores de $AUC_{\tau,ss}$ se incrementaron a razón de un 25 % para un paciente de 50 kg (percentilo 5) y se redujeron a razón de un 19 % para un paciente de 100 kg (percentilo 95) respecto de un paciente con una mediana de peso de 71,5 kg.

Raza

La media geométrica de exposición a nintedanib fue un 33 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India, en tanto que fue un 22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal).

Sin embargo, en vista de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes.

Los datos obtenidos a partir de sujetos de raza negra fueron muy limitados, pero se ubicaron dentro del mismo rango que aquellos de los sujetos caucásicos.

Insuficiencia hepática

Los datos de farmacocinética de nintedanib se obtuvieron en pacientes con valores anómalos en los parámetros hepáticos, definidos como elevaciones en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia hacia valores de exposición altos en los pacientes con valores elevados de AST y ALT (hasta 10 veces el límite superior del rango normal [*upper limit of normal*, ULN]) y valores elevados de bilirrubina (hasta 1,5 veces el ULN) en el nivel basal en comparación con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En el caso de los pacientes con valores de ALT o AST > 10 veces el ULN y valores de bilirrubina > 1,5 veces el ULN, los datos disponibles fueron demasiado limitados y no permitieron extraer conclusiones.

Potencial de interacciones medicamentosas

Metabolismo

No es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas entre nintedanib y los sustratos del CYP, los inhibidores del CYP o los inductores del CYP, ya que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no evidenciaron efectos de inhibición ni de inducción de las enzimas del CYP en los ensayos preclínicos y nintedanib no fue metabolizado en un grado relevante por las enzimas del CYP.

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. Para el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, véase la sección *Interacciones*. Se ha comprobado 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 fue un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Sólo se observó un débil potencial inhibidor sobre OCT-1, BCRP y P-gp *in vitro*, el cual se considera de escasa relevancia clínica. Lo mismo aplica a nintedanib en cuanto a ser un sustrato de OCT-1.

TOXICOLOGÍA

Toxicología general

Los estudios de toxicidad de dosis únicas en ratas y en ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda para nintedanib. En los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas, los efectos adversos (p. ej., engrosamiento de las placas epifisarias, lesiones de los incisivos) estuvieron mayormente relacionados con el mecanismo de acción (es decir, inhibición del VEGFR-2) de nintedanib. Estos cambios son efectos conocidos de otros inhibidores del VEGFR-2 y pueden considerarse efectos de la clase farmacológica.

Se observó un cuadro de diarrea y vómitos acompañado de una disminución del consumo de alimentos y descenso del peso corporal en los estudios de toxicidad efectuados en no roedores.

No hubo evidencia de elevación de las enzimas hepáticas en ratas, perros ni monos *Synopithecus*. Las elevaciones leves de las enzimas hepáticas que no se debieron a efectos adversos serios, como la diarrea, se observaron únicamente en los monos *Rhesus*.

Toxicidad para la reproducción

En las ratas, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron en un nivel de exposición aproximadamente 6 a 12 veces más bajos que los correspondientes a la dosis máxima recomendada para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD), de 250 mg dos veces por día. En un nivel de exposición aproximadamente 20 a 30 veces más baja que la exposición correspondiente a la MRHD, se observaron ligeros efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias.

En los conejos, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron con una exposición aproximadamente 5 veces más alta que aquella de la MHRD, pero se observaron efectos inconsistentes en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y el corazón ya a partir de una exposición inferior a aquella de la MHRD de 250 mg dos veces al día.

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embriofetal temprano en ratas que abarcó hasta la fase de implantación no reveló ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni el aparato reproductor de los machos.

En las ratas, se observó la excreción de pequeñas cantidades de nintedanib radiomarcado y/o sus metabolitos en la leche ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogenia de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no surgió evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib.

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN/TOMA RECOMENDADA

El tratamiento con **Vargatef**[®] debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel. La dosis recomendada de **Vargatef**[®] es 200 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef[®] no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de **Vargatef**[®] deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de **Vargatef**[®], la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No deben incrementarse las dosis diarias individuales de **Vargatef**[®] por sobre la dosis recomendada para compensar dosis omitidas. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.



Tras la discontinuación del docetaxel, los pacientes pueden continuar el **6 7 4 7** tratamiento con **Vargatef®** mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajustes de la dosis

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 1 y 2), el tratamiento con **Vargatef®** debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento a grado 1 o al valor basal. El tratamiento con **Vargatef®** puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en las **Tabla 1** y **Tabla 2**. En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100 mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con **Vargatef®**.

Si se producen aumentos específicos de los valores de aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a > 3 x del límite superior de la normalidad (LSN) en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 x LSN y de la fosfatasa alcalina (FA) < 2 x LSN (ver Tabla 2), el tratamiento con Vargatef se debe interrumpir. A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente (ver también **Advertencias y precauciones especiales**).

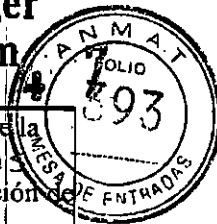
Tabla 1: Ajustes de la dosis recomendados para Vargatef (nintedanib) en el caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas

Reacción adversa según los CTCAE*	Ajuste de la dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos 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.
○ Diarrea ≥ grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	
Vómitos ≥ grado 2 Y/O Náuseas ≥ grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas hematológicas o no hematológicas de ≥ grado 3	

* CTCAE: Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos

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

Aumento de los niveles de AST/ALT y bilirrubina	Ajuste de la dosis



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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años de edad. No se requieren ajustes de dosis sobre la base de la edad del paciente (véase la sección *Farmacocinética*).

Raza y peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere *a priori* ningún ajuste de la dosis de Vargatef® (véase la sección *Farmacocinética*).

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones (véase la sección *Farmacocinética*). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (índice de depuración de creatinina CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %; véase la sección *Farmacocinética*). No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como

Child Pugh B o C. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C).

CONTRAINDICACIONES

Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes (véase la sección *Composición*).
Vargatef® está contraindicado durante el embarazo (véanse las secciones *Fertilidad, embarazo y lactancia y Toxicología*).

Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Trastornos gastrointestinales

- *Diarrea*

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección *Efectos secundarios*). En el estudio clínico LUME-Lung 1 (véase la sección *Estudios clínicos*), la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección *Posología y administración/toma recomendada*).

- *Náuseas y vómitos*

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia (véase la sección *Efectos secundarios*). Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección *Posología y administración/toma recomendada*).

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.



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

Función hepática

La seguridad y la eficacia de **Vargatef**[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Vargatef**[®] en dichos pacientes (véase la sección *Farmacocinética*).

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

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

Si se detectan aumentos relevantes de las enzimas hepáticas, puede ser preciso reducir la dosis, interrumpir o suspender el tratamiento con **Vargatef** (ver *Posología y administración/Tabla2*). Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas y tomar las medidas correspondientes que sean necesarias. Si se producen cambios específicos en los valores hepáticos (AST/ALT > 3 x LSN; bilirrubina total \geq 2 x LSN y FA < 2 x LSN), el tratamiento con **Vargatef** se debe interrumpir. A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, **Vargatef** se debe suspender de forma permanente (ver *Posología y administración/Tabla2*).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con **Vargatef**[®], la frecuencia de sangrado en ambas ramas de tratamiento fue comparable.

La epistaxis de leve a moderada representó el episodio hemorrágico más frecuente. La mayoría de los episodios hemorrágicos mortales estuvieron asociados al tumor. No se produjeron desequilibrios de hemorragias respiratorias o mortales y no se comunicaron hemorragias intracraneales.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitados han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Vargatef**[®] en dichos pacientes.



- Metástasis cerebrales

- Metástasis cerebrales estables

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente pretratadas que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con **Vargatef**[®]. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- Metástasis cerebrales activas

Los pacientes con metástasis de cerebro activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con **Vargatef**[®] en dichos pacientes.

- Anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con **Vargatef**[®]. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de **Vargatef**[®] en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con **Vargatef**[®] tienen un riesgo incrementado de tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. **Vargatef**[®] debe ser discontinuado en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente fatales.

Episodios tromboembólicos arteriales

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

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre las ramas de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe

tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Para obtener información sobre las advertencias y precauciones especiales de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos en el intervalo QT

No se observó ninguna prolongación del intervalo QT para nintedanib en el programa del ensayo clínico (ver sección 5.1).

Como se sabe que otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se deberán tomar las debidas precauciones cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica

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

Poblaciones especiales

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

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

Lecitina de soja

Las cápsulas blancas de Vargatef® contienen lecitina de soja (véase la sección **Contraindicaciones**)



INTERACCIONES

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección *Farmacocinética*). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con **Vargatef®**, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con **Vargatef®** (véase la sección *Posología y administración*).

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos

Se recomienda que **Vargatef®** se administre con alimentos (véase la sección *Farmacocinética*).

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (ver sección *Farmacocinética*). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (véase la sección *Toxicología*). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con **Vargatef®** para que eviten



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

Embarazo

No existe información sobre el uso de Vargatef® en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este fármaco con animales han mostrado toxicidad para la reproducción (véase la sección *Toxicología*). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico requiera dicho tratamiento. Es necesario realizar una prueba de embarazo, como mínimo, antes del tratamiento con Vargatef®.

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

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Vargatef®, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

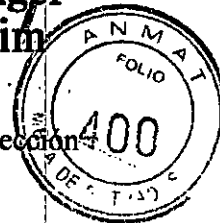
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la **Tabla 3** se brinda un resumen de las reacciones adversas ordenadas por Clase de Sistema Orgánico (*System Organ Class, SOC*).



Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, sírvase ver también la sección ***Advertencias y precauciones especiales.***

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 resume la frecuencia de las reacciones adversas que se describieron en el estudio pivotal

LUME-Lung 1 para pacientes con un NSCLC de histología adenocarcinoma (n = 320). Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan los siguientes términos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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



Tabla3: Resumen de RAMs por categoría de frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Infecciones e infestaciones		Neutropenia febril, abscesos, Sepsis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (incluye neutropenia febril)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, Desequilibrio electrolítico	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica		
Trastornos vasculares	* Hemorragia ¹⁾	Tromboembolia venosa, Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal		Perforación ¹⁾
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis (incluida estomatitis), Erupción		

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

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de **Vargatef®**. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de Fase I fue 450 mg una vez al día. Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.



"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:
Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115,
Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

*"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentaciones

Envases con 60 y 120 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

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

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Av. Del Libertador 7208, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VARGATEF®
NINTEDANIB
Cápsulas blandas**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

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

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

COMPOSICIÓN

Concentración 100 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 100 mg (equivalente a 120,4 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

Concentración 150 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 150 mg (equivalente a 180,6 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

¿Qué es y para que se utiliza Vargatef®?

Vargatef® es un medicamento que contiene el principio activo nintedanib. Nintedanib bloquea la actividad de un grupo de proteínas implicadas en la construcción y el crecimiento de los vasos sanguíneos. Estos vasos sanguíneos son necesarios para proveer a las células cancerosas con nutrientes y oxígeno. Al bloquear la actividad de estas proteínas, nintedanib puede inhibir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

Este medicamento se prescribe en combinación con docetaxel para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que es un tipo particular de cáncer de pulmón. Es para

pacientes adultos con un tipo de cáncer de pulmón ("adenocarcinoma") que ya han recibido tratamiento con otro medicamento para tratar este tipo de cáncer, pero cuyo tumor comenzó a crecer de nuevo.

No tome Vargatef®

- si tiene hipersensibilidad (alergia) conocida a nintedanib, o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si usted tiene o ha tenido problemas en el hígado,
- Si usted tiene o ha tenido problemas de sangrado, especialmente sangrado reciente en el pulmón,
- Si está tomando medicamentos anticoagulantes (como la warfarina, fenprocumón, heparina o aspirina) para evitar la coagulación de la sangre. El tratamiento con Vargatef podría aumentar el riesgo de sangrado.
- Si ha tenido recientemente una cirugía. Nintedanib puede afectar la forma en que curan las heridas. Por lo tanto el tratamiento con Vargatef® generalmente se interrumpirá en caso de cirugía. Y sólo el médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento,
- Si usted tiene cáncer que se ha diseminado al cerebro,
- Si es alérgico al maní o a la soja.

En base a esta información el médico puede solicitar algunas pruebas en sangre, por ejemplo para comprobar el funcionamiento de su hígado. En tal caso su doctor revisará con usted los resultados de tales pruebas y decidirá si usted puede recibir Vargatef.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento:

- Si tiene diarrea. Es importante iniciar tratamiento temprano de la diarrea,
- Si desarrolla fiebre, ya que podría ser un síntoma de neutropenia febril (fiebre asociada a la disminución de un tipo de glóbulo blanco, células del sistema de defensa) o sepsis (infección diseminada),
- Si experimenta dolor severo en el área del estómago, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos o rigidez abdominal o hinchazón, ya que estos podrían ser síntomas de una lesión en la pared del intestino ("perforación gastrointestinal"),
- Si experimenta dolor, hinchazón, enrojecimiento, calor de una extremidad, ya que podrían corresponder a síntomas de un coágulo de sangre obstruyendo una vena;
- Si tiene cualquier hemorragia grave,
- Si cualquier efecto adverso se transforma en "serio",
- Si usted queda embarazada.

Niños y adolescentes

Vargatef® no debe ser tomada por niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Vargatef®

Dígale a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los medicamentos a base de plantas y medicamentos que no requieran receta. Vargatef® puede interactuar con otros medicamentos.



Los siguientes son ejemplos de medicamentos que pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib, la sustancia activa de **Vargatef®**, y por lo tanto pueden aumentar el riesgo de efectos adversos:

- ketoconazol (un medicamento para el tratamiento de las infecciones por hongos)
- eritromicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones bacterianas)

Los siguientes son ejemplos de medicamentos que pueden disminuir los niveles sanguíneos de nintedanib y por lo tanto pueden conducir a la reducción de la eficacia de **Vargatef®**:

- Rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- Carbamazepina, fenitoína (medicamentos para tratar las convulsiones)
- Hierba de San Juan (un medicamento a base de hierbas para tratar la depresión)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo, ya que puede causar defectos de nacimiento.

Las pacientes femeninas que tomen **Vargatef®** deben utilizar métodos eficaces del control de la natalidad al menos 3 meses, luego de la última ingesta de **Vargatef®**. Dígale a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con **Vargatef®**.

No se debe amamantar durante el tratamiento con **Vargatef®** ya que no puede excluirse un daño para el niño durante la lactancia materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de este medicamento en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Vargatef® contiene lecitina de soja

Este medicamento contiene lecitina de soja. Si usted es alérgico a la soja o al maní, no tome este medicamento.

¿Cómo tomar Vargatef®?

Tome siempre este medicamento como se lo indique su médico.

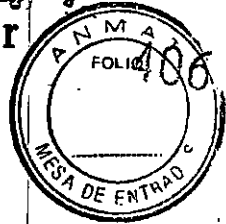
Cápsulas blandas de 100 mg:

La dosis recomendada de **Vargatef®** es de cuatro cápsulas blandas de 100mg al día (esto es un total de 400 mg de nintedanib por día).

Tomar dos cápsulas dos veces al día aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo dos cápsulas blandas por la mañana y dos cápsulas bandas por la tarde. Esto asegura que se mantenga una cantidad constante de nintedanib en la sangre.

Si usted no tolera la dosis recomendada de 200 mg dos veces al día (ver los posibles efectos adversos), su médico puede reducir la dosis diaria de **Vargatef®**. No reduzca la dosis o no interrumpa el tratamiento por su cuenta sin consultar a su médico primero.

Su médico puede reducir la dosis recomendada a 150 mg dos veces por día. En ese caso, su



médico le recetará **Vargatef®** 150 cápsulas blandas para su tratamiento.

En caso de que su médico le haya reducido aún más la dosis diaria a 2 cápsulas blandas de 100 mg por día, tomar una cápsula blanda dos veces al día aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo una cápsula blanda por la mañana y una cápsula banda por la tarde.

Cápsulas blandas de 150 mg:

La dosis recomendada de **Vargatef®** es de dos cápsulas blandas de 150mg al día (esto es un total de 300 mg de nintedanib por día).

Tomar una cápsula dos veces al día aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo una cápsula blanda por la mañana y una cápsula banda por la tarde. Esto asegura que se mantenga una cantidad constante de nintedanib en la sangre.

Si usted no tolera la dosis recomendada de 150 mg dos veces al día (ver los posibles efectos adversos), su médico puede reducir la dosis diaria de **Vargatef®**. No reduzca la dosis o no interrumpa el tratamiento por su cuenta sin consultar a su médico primero.

Su médico puede reducir la dosis recomendada a 100 mg dos veces por día. En ese caso, su médico le recetará **Vargatef®** 100 cápsulas blandas para su tratamiento.

Ambas concentraciones (100 mg y 150 mg):

- no tome **Vargatef®** el mismo día que recibe docetaxel.
- tome con un vaso con agua, las cápsulas blandas deben tragarse enteras, no las mastique ni las aplaste.
- se recomienda tomar con los alimentos, es decir, durante o inmediatamente antes o después de una comida.
- no tome más de la dosis diaria máxima recomendada.
- en caso de que su médico le haya interrumpido el tratamiento con docetaxel, usted debe continuar tomando **Vargatef®** dos veces al día todos los días sin interrupción. Usted podría continuar el tratamiento con **Vargatef** una vez suspendido el docetaxel en tanto se observe beneficio clínico o hasta la aparición de algún efecto colateral inaceptable.

Si olvidó tomar **Vargatef®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su siguiente dosis de **Vargatef®** según lo previsto en la siguiente hora programada y en la dosis recomendada por su médico.

Posibles efectos adversos

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

Comuníquelo inmediatamente a su médico si usted padece alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con **Vargatef®**:

Diarrea: de frecuente aparición, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. La diarrea puede conducir a una pérdida de agua y sales (electrolitos importantes, como el sodio o el potasio) en su cuerpo. Ante los primeros síntomas de diarrea debe beber mucho líquido y llamar a su médico de inmediato. Debe iniciarse el tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo con loperamida, tan pronto como sea posible.



Neutropenia febril y sepsis: el tratamiento con **Vargatef®** puede producir por ejemplo la disminución en el número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos que son células del sistema de defensa (neutropenia). Estas células son importantes para la reacción del cuerpo contra las infecciones bacterianas o por hongos. Como consecuencia de la neutropenia, puede producirse fiebre (neutropenia febril, podría afectar 1 a 10 de cada 100 pacientes) y diseminación de la infección a todo el organismo, a través de la sangre (sepsis, podría afectar 1 a 10 de cada 1000 pacientes). Comuníquese con su médico en caso de desarrollar fiebre. Durante el tratamiento con **Vargatef®** su médico le controlará regularmente la concentración de células sanguíneas y lo examinará en busca de signos de infección.

Los siguientes efectos adversos se observaron en tratamiento con este medicamento:

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

- Diarrea
- Sangrado
- Sensación dolorosa, de entumecimiento y/u hormigueo en los dedos de manos y pies (neuropatía periférica)
- Náuseas
- Vómitos
- Disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- Inflamación de membranas mucosas que recubren el tracto digestivo incluyendo úlceras en la boca (mucositis)
- Pérdida del apetito
- Aumento de los valores de enzimas del hígado (ALAT/ASAT) en los análisis de sangre.

Efectos adversos comunes (podría afectar 1 a 10 de cada 100 pacientes)

- Abscesos
- Desequilibrio electrolítico
- Dolor en la parte inferior del cuerpo (abdomen)
- Aumento de valores de las enzimas del hígado (fosfatasa alcalina en la sangre) en los análisis de sangre
- Neutropenia febril
- Ictericia (hiperbilirrubinemia - color amarillento de la piel y mucosas)
- Enrojecimiento de la piel potencialmente asociada con pcazón (urticaria).

Efectos adversos poco frecuentes (podrían afectar 1 a 10 de cada 1000 pacientes)

- Coágulos en la sangre (tromboembolismo venoso)
- Infección en todo el organismo (sepsis)
- Aparición de orificios en la pared de su intestino (perforación gastrointestinal)
- Pérdida de líquidos (deshidratación)
- Presión arterial alta (hipertensión).

Si experimenta efectos adversos, hable con su médico.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.



"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Este medicamento debe ser usado bajo vigilancia y prescripción médica, no puede repetirse sin nueva receta médica.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentaciones

Envases con 60 y 120 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

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

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Av. Del Libertador 7208, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013156-14-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6747, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VARGATEF

Nombre/s genérico/s: NINTEDANIB

País de Origen de Elaboración: ALEMANIA

País de procedencia: ALEMANIA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH (ELABORACION GRANEL), BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG. (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO), PHARMLOG PHARMA LOGISTIK GMBH (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), STEGEMANN LOHNVERPACKUNG & LOGISTISCHER SERVICE E.K.

1.1



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: GAMMELSBACHER STR. 2 (69412), EBERBACH, ALEMANIA (GRANEL), BINGER STRASSE 173 (55216), INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO), SIEMENSSTRABE 1, BÖHEN, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO), UP'N NIEN ESCH, GREVEN, ALEMANIA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. LIBERTADOR Nº 7208, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA.

Nombre Comercial: VARGATEF.

Clasificación ATC: L01XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CANCER PULMONAR NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO, METASTASICO O RECURRENTE CON HISTOLOGIA TUMORAL DE ADENOCARCINOMA TRAS LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA.

Concentración/es: 100 mg DE NINTEDANIB (COMO ETANOSULFONATO 120,4 mg).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NINTEDANIB 100 mg (COMO ETANOSULFONATO 120,4 mg).

Excipientes: GELATINA 111,24 mg, TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIANA 107,40 mg, GRASA DURA 51 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 1,21 mg, LECITINA (E322) 1,20 mg, GLICERINA AL 85% 49,09 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO ROJO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 0,06 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 0,36 mg, TINTA DE COLOR NEGRO OPACODE C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: VARGATEF.

Clasificación ATC: LO1XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL

↑ ↑



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CANCER PULMONAR NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO, METASTASICO O RECURRENTE CON HISTOLOGIA TUMORAL DE ADENOCARCINOMA TRAS LA QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA.

Concentración/es: 150 mg DE NINTEDANIB (COMO ETANOSULFONATO 180,6 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NINTEDANIB 150 mg (COMO ETANOSULFONATO 180,60 mg).

Excipientes: GELATINA 141,84 mg, TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIANA 161,10 mg, GRASA DURA 76,50 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 0,39 mg, LECITINA (E322) 1,80 mg, GLICERINA AL 85% 61,43 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO ROJO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 1,24 mg, SUSPENSION DE OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172, C.I. 77492) CON GLICERINA AL 85% 1,86 mg, TINTA DE COLOR NEGRO OPACODE C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida Útil: 36 MESES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T


Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BOEHRINGER INGELHEIM S.A. el Certificado N°
57950, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **28 JUN 2016** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6747


Dr. ROBERTO LOBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.