



**NIOSIDE**<sup>®</sup>

**Nintedanib**

Cápsulas blandas

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

**Composición 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, gelatina, glicerina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

**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, gelatina, glicerina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico - Agente inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

**Código ATC:** L01XE09

**INDICACIONES**

Nioside está indicado para:

- El tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos.
- El tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (FP-EPI) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo.
- Ralentizar la tasa de disminución de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción:**

Nintedanib es una molécula pequeña, triple inhibidor de la tirosina quinasa incluidos los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β, los receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las quinasas de Lck (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina quinasa Lyn), Src (proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estas quinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que, según se ha demostrado, están involucradas en la patogenia de la reestructuración del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

**Efectos farmacodinámicos:**

En estudios in vitro con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos que se presume están involucrados en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de los mediadores profibróticos por parte de las células monocíticas en sangre periférica y la polarización de macrófagos a macrófagos activados en forma alternativa. Además, se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos fundamentales en la fibrosis orgánica, proliferación y migración de fibroblastos y transformación en el fenotipo de miofibroblastos activos y secreción de la matriz extracelular. En estudios realizados con animales en modelos múltiples de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis orgánicas, nintedanib ha presentado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, piel, corazón, riñón e hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la reestructuración vascular pulmonar al reducir la proliferación de células de la musculatura lisa vascular, el espesor de las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares y el porcentaje de vasos sanguíneos pulmonares ocluidos.

**FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de nintedanib puede considerarse lineal en relación con el tiempo (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 concentración máxima (Cmax) y de 1,38 veces para área bajo la curva (ABC). Las concentraciones valle de nintedanib se mantuvieron estables durante más de un año.

**Absorción:**

Nintedanib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 2 o 4 horas después de la administración por vía oral como cápsula blanda con las comidas (rango: 0,5 - 8 horas).

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue 4,69 % 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.

Luego de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib se incrementó aproximadamente un 20 % en comparación con la administración en ayunas, y la absorción fue más lenta (mediana de tmax; en ayunas: 2,00 horas; en estado posprandial: 3,98 horas).

**Distribución:**

Nintedanib sigue una cinética de disposición como mínimo bifásica. Tras la infusión intravenosa, se observó un importante volumen de distribución (Vss: 1050 L, 45%gCV).

El grado de unión a las proteínas en el plasma humano de nintedanib observado in vitro 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.

**Biotransformación:**

La reacción metabólica prevalente en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterasas, que dan lugar a la formación de la fracción ácido libre BIBF 1202, el cual es glucuronizado por las enzimas uridina 5'-difosfo-glucosiltransferasa (UGT), a saber: UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10), con la consecuente transformación en el BIBF 1202 glucurónido. Sólo un mínimo grado de la biotransformación de nintedanib se vio relacionada con las vías del CYP, siendo la enzima predominante en dicho proceso, la CYP 3A4. 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 un 5 %, aproximadamente, en comparación con alrededor de un 25 % en el caso de la escisión de ésteres. En 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.

Nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en animales. Por lo tanto, no cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP.

**Eliminación:**

La depuración plasmática total tras la administración por infusión intravenosa fue elevada (CL: 1390 ml/min. ( gCV 28.8%). La eliminación por orina del principio activo inalterado en el plazo de las 48 horas, luego de la administración por vía oral, es de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (gCV31,5%) y posterior a la administración por vía intravenosa, de aproximadamente el 1,4 % de la dosis(gCV 24,2%); la depuración renal es de 20 ml/min(gCV 32,6%). La principal vía de eliminación del nintedinib marcado radiactivamente, tras la administración por vía oral de [C14]-nintedinib, es la fecal/biliar (93,4 % de la dosis gCV 2,61%). La contribución de la excreción renal a la depuración total es baja (0,649 % de la dosis gCV 26,3%). La recuperación total se considera completa (superior al 90 %) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración. La vida media terminal de nintedanib es entre 10 y 15 horas (gCV aproximado de 50%).

**Relación exposición-respuesta:**

Los análisis de exposición-respuesta de los pacientes con FPI, otras EPI crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y EPI-ES indicaron una relación pseudo Emax entre la exposición y la tasa de descenso anual de la CVF con un EC50 de alrededor de 3 ng/ml (error estándar relativo alrededor de 55 %). Para fines comparativos, la mediana de las concentraciones valle de nintedanib observadas para 150 mg dos veces al día de Nintedanib fue de aproximadamente 10 ng/mL. En lo que respecta a la seguridad, aparentemente hubo una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones de los niveles de ALT y/o AST. La dosis real administrada podría ser un mejor predictor del riesgo de desarrollar diarrea de cualquier intensidad, incluso aunque no se pueda descartar la exposición plasmática como un factor de riesgo determinante.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:**

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes con FPI, en los pacientes con otras EPI crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, en los pacientes con EPI-ES y en los pacientes oncológicos.

Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la presencia de un grado leve o moderado de insuficiencia renal (estimada por la clearance de creatinina), la presencia de metástasis hepáticas, el puntaje de estado funcional ECOG, el consumo de alcohol o el genotipo de gp-P. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de la edad, el peso corporal y la raza. Teniendo en cuenta la elevada variabilidad interindividuo de la exposición observada en estudios clínicos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes.

**Edad:**

La exposición a nintedanib aumenta en forma lineal en función de la edad. Los valores del ABC evidenciaron una reducción del 16 % para un paciente de 45 años y un 13 % de incremento para un paciente de 76 años (percentilo 95) respecto de un paciente con una mediana de edad de 62 años.

No se han efectuado estudios en poblaciones pediátricas.

**Peso corporal:**

Se observa una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. Los valores del ABC 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 exposición media de la población a nintedanib fue un 33-50 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India y un 16% más alta en los pacientes japoneses, mientras que fue 16-22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal). Los datos obtenidos de sujetos de raza negra fueron muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que los sujetos caucásicos.

**Insuficiencia hepática:**

En un estudio de fase I de dosis única y comparado contra sujetos sanos, la exposición al nintedanib, considerando tanto la Cmax como el ABC, fue 2,2 veces mayor en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), fue 7,6 veces mayor en términos de la Cmax y 8,7 veces mayor en términos del ABC comparados con voluntarios sanos.

No se realizaron estudios a sujetos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

**Datos pre clínicos sobre seguridad:**

*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, la 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 pérdida del peso corporal en los estudios de toxicidad efectuados en no roedores.

No hubo evidencia de aumento de las enzimas hepáticas en ratas, perros ni monos Cynomolgus. Los aumentos leves de las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos serios, como la diarrea, se observaron únicamente en los monos Rhesus.

*Toxicidad para la reproducción:*

En las ratas, se observó mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición inferior a la humana a la dosis máxima recomendada para humanos de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias en niveles de exposición sub-terapéuticos.

En estos animales, también se observó excreción de pequeñas cantidades de nintedanib radiomarcado y/o sus metabolitos en la leche (≤ 0,5 % de la dosis administrada).

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embrionario 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 los conejos, se observó mortalidad embriofetal y efectos teratogénicos comparables a los observados en las ratas con una exposición ligeramente superior al de las ratas.

Apartir de los estudios de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no se tuvo evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib. Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para nintedanib.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Nioside debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales está indicado.

La dosis recomendada de Nioside es de 150 mg, dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las dosis diarias de 100 mg dos veces al día se recomiendan en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg, dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. NO se debe tomar una dosis adicional en caso de olvido.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

**Ajustes de dosis:**

El manejo de reacciones adversas podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento.

El tratamiento con Nioside podrá reanudarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día).

Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con Nioside.

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento específico de aspartato aminotransferasa (AST) o 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 Nioside se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

**Poblaciones especiales:**

*Población pediátrica:*

La seguridad y la eficacia de nintedanib en pacientes pediátricos no han sido estudiadas. No se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

*Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):*

No se requieren ajustes de dosis sobre la base de la edad del paciente en lo que respecta a seguridad y eficacia. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar efectos adversos.

*Raza:*

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de nintedanib. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

*Peso corporal:*

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de nintedanib.

*Insuficiencia renal:*

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones. 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 (clearance de creatinina < 30 ml/min).

*Insuficiencia hepática:*

Nintedanib se elimina primordialmente por vía biliar / fecal (más del 90%).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Nioside es de 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí. Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en estos pacientes.

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C), por lo cual no se recomienda el tratamiento con Nioside en estos pacientes.

**MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Las cápsulas de Nioside deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos. Deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse.

En el caso de omitirse una dosis de Nioside, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

**CONTRAINDICACIONES**

Nioside no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes. Tampoco debe usarse durante el embarazo.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

**Trastornos gastrointestinales:**

*Diarrea:*

Fue el evento gastrointestinal, informado en estudios de uso de nintedanib, con más frecuencia luego del uso de éste. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de

tratamiento.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas como loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

El tratamiento con Nioside podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Nioside.

*Náuseas y vómitos:*

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Nioside.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. 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.

**Función hepática:**

No se recomienda el tratamiento con nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Sobre la base que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve corran más riesgos de sufrir eventos adversos, por lo que estos pacientes, deben tratarse con una dosis reducida de Nioside.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal.

La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Nioside, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento. Y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles, en la mayoría de los casos, con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

En el caso del tratamiento solo con Nioside de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Nioside y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, podrá incrementarse nuevamente la dosis (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse el tratamiento con Nioside en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p.ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Nioside. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

**Función renal:**

Se han notificado con el uso de nintedanib casos de insuficiencia / fallo renal, alguno de ellos, con desenlace mortal.

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

**Hemorragia:**

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado.

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en estudios clínicos con nintedanib.

Se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, luego de la comercialización de nintedanib, algunos de los cuales resultaron mortales.

Por lo antes mencionado, el tratamiento con Nioside podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

**Eventos tromboembólicos arteriales:**

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de estudios clínicos con nintedanib. Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

**Tromboembolia venosa:**

Los pacientes tratados con nintedanib 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.

Nioside debe ser discontinuado en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente fatales.

**Aneurismas y disecciones arteriales:**

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Nioside, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

**Perforaciones gastrointestinales y colitis esquémica:**

Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales y de colitis isquémica (algunos mortales) tras el uso de nintedanib. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. 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 Nioside. El tratamiento debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal o colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con Nioside tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

**Proteinuria de rango nefrótico y microangiopatía trombótica:**

Se conocen muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron coherentes con micro- angiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar nintedanib.

En pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico, se debe considerar la interrupción del 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.

**Hipertensión:**

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

**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/m o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los estudios clínicos de pacientes con FP-EPI y con EPI-ES.

Nintedanib no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

**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 de esta droga. 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 Nioside 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.

**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. Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina quinasa 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.

**Reacción alérgica:**

Este medicamento contiene lecitina de soja en su composición. Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un shock anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia

conocida a la proteína del maní presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

**PRECAUCIONES ESPECIALES**

**Población pediátrica:**

No se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

**Embarazadas:**

No debe utilizarse Nioside durante el embarazo.

**Insuficiencia renal:**

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: ClCr < 30 ml/min).

**Insuficiencia hepática:**

No se recomienda el tratamiento con Nioside en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve tienen elevado riesgo de sufrir eventos adversos; deben tratarse con una dosis reducida de Nioside.

**INTERACCIONES**

**Alimentos:**

Se recomienda se administre Nioside con alimentos.

**Glucoproteína P (gp-P):**

Nintedanib es un sustrato de la gp-P.

Si se coadminstran junto con potentes inhibidores de la gp-P (p. ej., ketoconazol o eritromicina o ciclosporina) 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 las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Nioside. Los inductores potentes de la gp-P (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 gp-P nulo o mínimo.

**Coadministración con otros fármacos:**

*Tratamiento concomitante con pifenediona:*

En base a estos resultados, no hay evidencia de la existencia de interacciones medicamentosas farmacocinéticas relevantes entre nintedanib y pifenediona cuando estos fármacos se administran como tratamiento combinado.

*Tratamiento concomitante con bosotán:*

En función a los resultados obtenidos en estudios farmacocinéticos específicos, se vio que la coadministración de nintedanib y bosotán no altera la farmacocinética de nintedanib.

*Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales:*

En un estudio farmacocinético específico, pacientes de sexo femenino con EPI-ES tratadas con etinilestradiol y levonorgestrel antes y después de la administración de nintedanib dos veces al día durante al menos 10 días. Se vio que la coadministración de nintedanib no tiene efecto relevante en la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel.

**Transporte:**

Nintedanib es un sustrato de la gp-P y se se ha comprobado que no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 in vitro, como tampoco es 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 la gp-P in vitro, el cual se considera de escasa relevancia clínica. Lo mismo aplica a nintedanib como sustrato de OCT-1.

**Metabolismo:**

No es esperable que se produzcan interacciones medicamentosas entre nintedanib y los sustratos del CYP, los inhibidores del CYP o los inductores del CYP, ya que en estudios preclínicos llevados a cabo se vio que nintedanib, no fue metabolizado de manera relevante por las enzimas del CYP.

**EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD**

**Anticoncepción:**

Nintedanib puede causar daño fetal. Se debe advertir a las mujeres fértiles que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Nioside. Deben usarse métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con Nioside y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel, pero la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos, que usen una alternativa anticonceptiva eficaz.

**Embarazo:**

No existe información sobre el uso de nintedanib en las mujeres embarazadas; sin embargo, en estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal

también en los seres humanos, no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Nioside y durante el tratamiento, según corresponda.

Las pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Nioside, ya que, si la paciente se embaraza durante el tratamiento, este debe interrumpirse y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

**Lactancia:**

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. En los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos en la leche de las ratas en período de lactancia.

Las pacientes en período de lactancia deben suspender el amamantamiento durante el tratamiento con Nioside.

**Fertilidad:**

No se han encontrado evidencias que este nintedanib afecte la fertilidad masculina. Estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica de nintedanib en ratas, no evidenció existencia que la fertilidad de las hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos de 150 mg dos veces al día.

**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 Nioside.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib con mayor frecuencia fueron: diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

En la tabla 1 se incluyen las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

| Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA | Categoría de frecuencias |                   |                   |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------|
|  | FPI                      | FP-EPI            | EPI-ES            |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                  |                          |                   |                   |
| Trombocitopenia  | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Poco frecuente    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                     |                          |                   |                   |
| Disminución del apetito  | Frecuente                | Muy frecuente     | Frecuente         |
| Pérdida de peso  | Frecuente                | Frecuente         | Frecuente         |
| Deshidratación   | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Frec. no conocida |
| Trastornos cardíacos   |                          |                   |                   |
| Infarto de miocardio   | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Frec. no conocida |
| Trastornos vasculares  |                          |                   |                   |
| Hipertensión   | Poco frecuente           | Frecuente         | Frecuente         |
| Sangrado <sup>a</sup>  | Frecuente                | Frecuente         | Frecuente         |
| Aneurismas y disecciones arteriales                              | Frec. no conocida        | Frec. no conocida | Frec. 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    | Frec. no conocida |
| Colitis  | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Poco frecuente    |
| Trastornos hepatobiliares  |                          |                   |                   |
| Lesión hepática producida por medicamentos                       | Poco frecuente           | Frecuente         | Poco frecuente    |
| Elevación de las enzimas hepáticas                               | Muy frecuente            | Muy frecuente     | Muy frecuente     |
| Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)                   | Frecuente                | Muy frecuente     | Frecuente         |
| Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST)                 | Frecuente                | Frecuente         | Frecuente         |
| Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT)                  | Frecuente                | Frecuente         | Frecuente         |
| Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (FA)                | Poco frecuente           | Frecuente         | Frecuente         |
| Hiperbilirrubinemia  | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Frec. no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    |                          |                   |                   |
| Exantema   | Frecuente                | Frecuente         | Poco frecuente    |
| Prurito  | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Poco frecuente    |
| Alopecia   | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Frec. no conocida |
| Trastornos urinarios y renales                                   |                          |                   |                   |
| Proteinuria  | Poco frecuente           | Poco frecuente    | Frec. no conocida |
| Insuficiencia renal  | Frec. no conocida        | Frec. no conocida | Poco frecuente    |
| Trastornos del sistema nervioso                                  |                          |                   |                   |
| Cefalea  | Frecuente                | Frecuente         | Frecuente         |

1Excepcionalmente EPI

**Descripción de reacciones adversas específica:**

**Diarrea:**

En los estudios clínicos, la diarrea fue el acontecimiento gastrointestinal más frecuente notificado. En la mayoría de los pacientes, el episodio fue de intensidad leve a moderada. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los episodios se trataron con un tratamiento anti diarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

**Aumento de las enzimas hepáticas:**

En los estudios clínicos en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), el aumento de las enzimas hepáticas se describió en el 13,6 % frente al 2,6 % de los pacientes tratados con Nintedanib y placebo, respectivamente. En el estudio clínico en pacientes con Fibrosis Pulmonar asociada a otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas (FP-EPI), 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 estudio en pacientes con Indicación Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES), 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.

**Sangrado:**

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

**Proteinuria:**

En los estudios 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 estudios con FPI; 1,5 % con Nintedanib frente al 1,8 % con placebo en el estudio con FP-EPI; 1,0 % con Nintedanib frente al 0,0 % con placebo en el estudio con EPI-ES). 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.

**Población pediátrica:**

Coincidiendo con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos con FPI, FP-EPI 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. Basándose en los hallazgos preclínicos, se vigiló como posible riesgo el desarrollo óseo, dental y del crecimiento en el ensayo clínico pediátrico. Se desconoce el posible efecto en el crecimiento y el desarrollo dental. 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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de nintedanib.

La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de Fase I fue 450 mg una vez al día.

Dos 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, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En otro estudio, un paciente fue expuesto inadvertidamente a una dosis de 600 mg diarios durante un total de 21 días. Se produjo un evento adverso no serio (nasofaringitis), el cual se resolvió durante el período de administración de la dosis incorrecta, sin que se observara el inicio de otros eventos informados.

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:

- Hospital de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247

- Hospital P. de Elizalde tel. 011-4300-2115

- Hospital.Fernández tel. 011-4801-5555

- Hospital. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

A temperatura ambiente menor a 25°C

Conserve este medicamento en su envase original

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 20,30, 60, 90 y 120 cápsulas blandas

Este medicamento tiene lecitina de soja.

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

No use este medicamento si la etiqueta o envase están dañados. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede completar la ficha disponible en la Página Web de la ANMAT: https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificaciones o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 60.309 Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43, (C1407AJC), C.A.B.A. Director Técnico: Lorena Durante. Farmacéutica

Elaborador por: Catalent Argentina S.A.I.C. - Lavalle 8110 Y 8186; Congreso 8161; Honduras 760, Villa Loma Hermosa, Buenos Aires, Argentina. Donato Zurlo & CIA S.R.L. - Virgilio 844/56, C.A.B.A.

Fecha de última revisión: 30/03/2025