

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «12» апреля 2021 г.
№ N038301, N038302

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Варгатеф, мягкие капсулы 100 мг

Варгатеф, мягкие капсулы 150 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Нинтеданиб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит

активное вещество - нинтеданиба этансульфонат 120.40 мг (эквивалентно 100.00 мг нинтеданиба основания) или 180.60 мг (эквивалентно 150.00 мг нинтеданиба основания),

вспомогательные вещества: соевый лецитин 1,2 мг (для 100 мг) или 1,8 мг (для 150 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Мягкие капсулы.

100 мг: Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы, непрозрачные, персикового цвета, с нанесенными черным цветом символом компании и цифрой «100». Содержимое капсул – вязкая суспензия ярко-желтого цвета.

150 мг: Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы, непрозрачные, коричневого цвета, с нанесенными черным цветом символом компании и цифрой «150». Содержимое капсул – вязкая суспензия ярко-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение идиопатического легочного фиброза (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ) у взрослых;
- лечение других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом у взрослых (см. раздел 5.1);

- лечение интерстициальных заболеваний легких при системном склерозе/склеродермии у взрослых;
- лечение местнораспространенного, метастатического или местнорецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом у взрослых

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ) у взрослых.

Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом у взрослых.

Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии у взрослых.

Лечение должны назначать врачи, имеющие опыт лечения заболеваний, при которых одобрен препарат Варгатеф.

Рекомендуемая доза составляет 150 мг нинтеданиба два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Доза в 100 мг два раза в сутки рекомендуется только для применения у пациентов, которые не переносят дозу в 150 мг дважды в сутки.

Если доза пропущена, прием необходимо возобновить в запланированное время в рекомендуемой дозе. Если доза пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу. Не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу 300 мг.

Коррекция дозы

В дополнение к симптоматическому лечению, если применимо, для уменьшения нежелательных реакций препарата Варгатеф (см. разделы 4.4 и 4.8) могут быть включены снижение дозы и временное прерывание приема до исчезновения специфических нежелательных реакций до уровней, которые бы позволяли возобновить терапию. Лечение препаратом Варгатеф может быть возобновлено в полной дозе (150 мг два раза в сутки) или уменьшенной дозе (100 мг два раза в сутки). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг два раза в сутки, лечение препаратом Варгатеф следует прекратить.

Если диарея, тошнота и/или рвота не прекращаются несмотря на соответствующую поддерживающую терапию (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы или прекращение терапии. Лечение может быть возобновлено с использованием сниженной дозы (100 мг дважды в сутки) или полной дозы (150 мг дважды в сутки). Если сильная диарея, тошнота и/или рвота не прекращаются несмотря на симптоматическую терапию, лечение препаратом Варгатеф должно быть прекращено (см. раздел 4.4).

В случае перерывов, связанных с повышением уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3-х раз верхней границы нормы (ВГН), после возвращения уровня трансаминаз к исходным значениям, лечение препаратом Варгатеф можно возобновить при сниженной дозе (100 мг дважды в сутки), которую впоследствии можно повысить до полной дозы (150 мг два раза в сутки) (см. разделы 4.4 и 4.8).

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Варгатеф у детей в возрасте 0-18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

В целом, у пациентов пожилого возраста не наблюдалось различий в безопасности и эффективности препарата. Коррекция первоначальной дозы на основе возраста

пациента не требуется. Пациентам ≥ 75 лет, вероятнее всего, потребуется снижение дозировки для уменьшения нежелательных реакций (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза препарата Варгатеф составляет 100 мг два раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью) можно рассмотреть необходимость прерывания или прекращения приема для уменьшения нежелательных реакций. Безопасность и эффективность нинтеданиба не исследовалась у пациентов с нарушением функции печени, относящимся к классам В и С по шкале Чайлд-Пью. Лечение пациентов с умеренным (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени препаратом Варгатеф не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция начальной дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не изучались у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Местнораспространенный, метастатический или местнорецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом у взрослых

Лечение препаратом Варгатеф должно назначаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в назначении противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза составляет 200 мг нинтеданиба два раза в сутки, принимаемая с интервалом в 12 часов в дни со 2-го по 21-й стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом.

Варгатеф не должен приниматься в день начала химиотерапии доцетакселом (=1-й день). Если доза нинтеданиба пропущена, прием необходимо возобновить в запланированное время в рекомендуемой дозе. Индивидуальную суточную дозу нинтеданиба не следует увеличивать свыше рекомендуемой, наверстывая упущенную дозу. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 400 мг, и ее не следует превышать.

Пациенты могут продолжить терапию нинтеданибом после прекращения приема доцетаксела, пока наблюдается клинически благоприятный эффект, или до возникновения неприемлемой токсичности.

Дозировку, способы введения и изменение дозы доцетаксела см. в соответствующей информации по препарату для доцетаксела.

Коррекция дозы

В качестве первоначальной меры для устранения побочных реакций (см. таблицы 1 и 2) необходимо временно приостановить терапию нинтеданибом до снижения специфических нежелательных реакций до уровня, который позволит продолжить терапию (до класса 1 или исходного состояния).

Лечение нинтеданибом можно возобновить в уменьшенной дозе. Рекомендуется коррекция дозы с шагом в 100 мг в сутки (т.е. снижение на 50 мг на прием) с учетом индивидуальной безопасности и переносимости, как описано в таблице 1 и таблице 2.

В случае дальнейшей приверженности к неблагоприятной (-ым) реакции (-ям), т.е. если пациент не переносит дозу в 100 мг два раза в сутки, лечение препаратом Варгатеф следует окончательно прекратить. В случае специфического повышения уровня АСТ/АЛТ до значений > 3 -х ВГН в сочетании с увеличением общего билирубина до ≥ 2 -х кратного ВПН и щелочной фосфатазы (ЩФ) до < 2 -х кратного ВГН (см. таблицу 2) лечение препаратом Варгатеф следует приостановить. Если не установлена причина, лечение препаратом Варгатеф следует окончательно прекратить (см. также раздел 4.4).

Таблица 1. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Варгатеф (нинтеданиба) в случае диареи, рвоты и других гематологических или не гематологических нежелательных реакций.

СТСАЕ * Нежелательная реакция	Коррекция дозы
Диарея ≥ 2 степени тяжести в течение более 7 дней подряд, несмотря на антидиарейное лечение ИЛИ	После временного прекращения лечения и уменьшения тяжести реакции до 1-ой степени или восстановления исходного состояния пациента, рекомендуется снижение дозы с 200 мг два раза в сутки до 150 мг два раза в сутки и, если необходимо снижение 2-й дозы, с 150 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки.
Рвота ≥ 2 степени тяжести И / ИЛИ	
Тошнота ≥ 3 степени тяжести, несмотря на противорвотное лечение	
Другие гематологические или не гематологические нежелательные реакции ≥ 3 степени тяжести	

* СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) - Общая терминология критериев нежелательных явлений

Таблица 2. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Варгатеф (нинтеданиб) в случае повышения АСТ и/или АЛТ и билирубина.

Повышение АСТ/АЛТ и билирубина	Коррекция дозы
Повышение показателей АСТ и/или АЛТ до $>2,5$ раз по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина до $\geq 1,5$ раз по сравнению с ВГН ИЛИ	После временного прекращения лечения и восстановления значения трансаминаз до $\leq 2,5$ раз по сравнению с ВГН в сочетании со снижением уровня билирубина до нормы, снижение дозы с 200 мг два раза в сутки до 150 мг два раза в сутки, и, при необходимости снижения 2-й дозы, со 150 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки.
Повышение показателей АСТ и/или АЛТ до >5 раз по сравнению с ВГН	
Повышение показателей АСТ и/или АЛТ до >3 раз по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина до ≥ 2 по сравнению с ВГН и ЩФ <2 x ВПН	Если не установлена альтернативная причина, прием препарата Варгатеф следует окончательно прекратить

АСТ: Аспаратаминотрансфераза; АЛТ: Аланинаминотрансфераза;
ЩФ: щелочная фосфатаза; ВГН: Верхняя граница нормы

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Варгатеф у детей в возрасте 0-18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не отмечено никаких общих различий по безопасности и эффективности применения препарата у пожилых пациентов.

В основном исследовании 1199.13, 85 пациентов (12,9% пациентов с гистологией аденокарциномы) были ≥ 70 лет (средний возраст: 72 года, диапазон: 70-80 лет) (см. раздел 5.1). Коррекция начальной дозы на основании возраста пациента не требуется (см. раздел 5.2).

Раса и масса тела

На основании фармакокинетического (ФК) анализа популяции, коррекция первоначальной дозы препарата Варгатеф не требуется (см. раздел 5.2). Данные по безопасности для представителей негроидной расы и афроамериканских пациентов ограничены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Менее 1% от разовой дозы нинтеданиба выводится через почки (см. раздел 5.2). Коррекция начальной дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не изучались у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл /мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нинтеданиб преимущественно выводится путем желчной/фекальной экскреции (>90%). Воздействие усиливается у пациентов с нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью; см. раздел 5.2). У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендуемая доза препарата Варгатеф составляет 100 мг два раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью) можно рассмотреть необходимость прерывания или прекращения приема для уменьшения нежелательных реакций. Безопасность и эффективность нинтеданиба не исследовалась у пациентов с нарушением функции печени, относящимся к классам В и С по шкале Чайлд-Пью. Лечение пациентов с умеренным (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени препаратом Варгатеф не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Способ применения

Варгатеф предназначен для перорального применения. Капсулы следует принимать во время еды, проглатывая целиком и запивая водой, их не следует жевать или делить.

4.3 Противопоказания

- Беременность (см. раздел 4.6).
- Гиперчувствительность к нинтеданибу, арахису или сое, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ) у взрослых

Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом у взрослых.

Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии у взрослых.

Желудочно-кишечные расстройства

Диарея

В клинических исследованиях (см. раздел 5.1) диарея была наиболее частой нежелательной желудочно-кишечной реакцией (см. раздел 4.8). У большинства пациентов нежелательные реакции были легкими или умеренными и возникали в течение первых 3 месяцев лечения.

Серьезные случаи диареи, приводящие к обезвоживанию и нарушениям электролитного баланса, были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. Диарею следует лечить при первых признаках путем адекватной гидратации и приемом антидиарейных лекарственных средств, например, лоперамида, а также может потребоваться снижение дозы или временное прекращение лечения. Лечение препаратом Варгатеф может быть возобновлено в сниженной дозе (100 мг два раза в сутки) или в полной дозе (150 мг два раза в сутки). В случае сохраняющейся тяжелой

диареи, несмотря на симптоматическое лечение, терапию препаратом Варгатеф следует прекратить.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота являлись часто регистрируемыми желудочно-кишечными нежелательными реакциями (см. раздел 4.8). У большинства пациентов с тошнотой и рвотой данное явление было легким или умеренным. В клинических исследованиях тошнота приводила к прекращению приема препарата Варгатеф у 2,1% пациентов, а рвота приводила к прекращению лечения препаратом Варгатеф у 1,4% пациентов.

Если симптомы сохраняются, несмотря на соответствующее поддерживающее лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы или прерывание лечения. Лечение может быть возобновлено со сниженной (100 мг два раза в сутки) или полной дозой (150 мг два раза в сутки). В случае сохраняющихся тяжелых симптомов, терапию препаратом Варгатеф следует прекратить.

Функция печени

Безопасность и эффективность препарата Варгатеф у пациентов с умеренным (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени не исследовалась. Поэтому, лечение препаратом Варгатеф не рекомендуется для данных пациентов (см. раздел 4.2). На основании повышенного воздействия, риск нежелательных явлений может усиливаться у пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью). Пациенты с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью) должны принимать пониженную дозу препарата Варгатеф (см. разделы 4.2 и 5.2).

При применении нинтеданиба наблюдались случаи лекарственного поражения печени, включая тяжелое поражение печени с летальным исходом. Большинство нежелательных реакций со стороны печени возникают в первые три месяца лечения. Таким образом, уровни трансаминаз печени и билирубина следует исследовать до начала лечения и во время первого месяца лечения препаратом Варгатеф. Пациенты должны после этого наблюдаться с регулярными интервалами в течение последующих двух месяцев лечения и периодически в дальнейшем, например, при каждом визите пациента или в соответствии с клиническими показаниями.

Повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), см. раздел 4.8) и билирубина в большинстве случаев было обратимым при снижении дозы или прерывании лечения. Если уровень трансаминаз (АСТ или АЛТ) повышается >3 -х кратных показателей ВГН, рекомендуется снижение дозы или прекращение терапии препаратом Варгатеф, а также тщательное наблюдение за пациентом. После возвращения трансаминаз к исходным значениям лечение препаратом Варгатеф можно возобновить с использованием полной дозы (150 мг два раза в сутки) или вновь начать с использованием сниженной дозы (100 мг дважды в сутки), которую впоследствии можно увеличить до полной дозы (см. раздел 4.2). Если повышение какого-либо показателя печени связано с клиническими признаками или симптомами нарушения печени, например, желтухой, лечение препаратом Варгатеф следует окончательно прекратить. Следует исследовать альтернативные причины повышения ферментов печени.

Пациенты с низкой массой тела (<65 кг), женщины и пациенты азиатской расы имеют более высокий риск повышения уровня печеночных ферментов. Воздействие нинтеданиба увеличивалась линейно в зависимости от возраста пациента, что также может привести к повышенному риску увеличения уровня ферментов печени (см. раздел 5.2). Рекомендуется тщательный мониторинг пациентов с такими факторами риска.

Функция почек

При применении нинтеданиба были зарегистрированы случаи нарушения функции почек/почечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом (см.

раздел 4.8).

Пациенты должны находиться под наблюдением во время терапии нинтеданибом, при этом особое внимание следует уделять пациентам с факторами риска нарушения функции почек/почечной недостаточности. В случае нарушения функции почек/почечной недостаточности следует рассмотреть коррекцию терапии (см. раздел 4.2 «Коррекция дозы»).

Кровотечение

Ингибирование рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) может быть связано с увеличением риска кровотечений.

Пациенты с известным риском кровотечений, включая пациентов с наследственной предрасположенностью к кровотечениям или получавших терапию с использованием полных доз антикоагулянтов, не включались в клинические исследования. Несерьезные и серьезные кровотечения, некоторые из которых закончились смертельным исходом сообщались в пострегистрационный период (в том числе у пациентов, получавших или не получавших антикоагулянты или другие препараты, способные вызвать кровотечение). Таким образом, эти пациенты должны принимать Варгатеф только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает потенциальный риск.

Артериальные тромбоэмболические явления

Пациенты с недавними инфарктами миокарда или инсультами в анамнезе исключались из клинических исследований. В клинических исследованиях артериальные тромбоэмболические явления регистрировались нечасто (2,5% в группе, получавшей Варгатеф, у 0,7% пациентов в группе плацебо в INPULSIS; 0,9% с Варгатеф в сравнении с плацебо 0,9% в INBUILD; Варгатеф 0,7% в сравнении с плацебо 0,7% в SENSCIS. В исследованиях INPULSIS более высокий процент пациентов перенес инфаркт миокарда в группе Варгатеф (1,6%) по сравнению с группой плацебо (0,5%), а количество нежелательных реакций, отражающих ишемическую болезнь сердца, было сбалансировано между группами нинтеданиба и плацебо. В исследовании INBUILD инфаркт миокарда регистрировался редко: Варгатеф 0,9% в сравнении с плацебо 0,9%. В исследовании SENSCIS инфаркт миокарда регистрировался редко в группе плацебо (0,7%) и не был зарегистрирован в группе Варгатеф. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая известное заболевание коронарных артерий. У пациентов, у которых развиваются признаки и симптомы острой ишемии миокарда следует рассмотреть возможность прекращения лечения.

Аневризмы и расслоения артерий

Применение ингибиторов пути VEGF у пациентов с гипертензией или без нее может способствовать формированию аневризм и/или расслоений артерий. Перед началом применения препарата Варгатеф этот риск должен быть тщательно рассмотрен у пациентов с факторами риска, такими как гипертензия или аневризма в анамнезе.

Венозная тромбоэмболия

В клинических исследованиях не наблюдался повышенный риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов, получавших нинтеданиб. Ввиду механизма действия нинтеданиба у пациентов может быть повышенный риск тромбоэмболических событий.

Желудочно-кишечные перфорации

В клинических исследованиях частота пациентов с перфорациями составляла до 0,3% в обеих группах лечения. Ввиду механизма действия нинтеданиба у пациентов может быть повышенный риск желудочно-кишечных перфораций. Случаи желудочно-кишечных перфораций, некоторые из которых закончились смертельным исходом, были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с предшествующей операцией на брюшной полости, предшествующей историей пептической язвы, дивертикулярной болезни или принимающих одновременно кортикостероиды или НПВП. Лечение препаратом

Варгатеф следует начинать не ранее, чем через 4 недели после операции на брюшной полости. Терапию препаратом Варгатеф следует окончательно прекратить у пациентов с развившейся перфорацией желудочно-кишечного тракта.

Гипертензия

Прием препарата Варгатеф может повышать артериальное давление. Системное артериальное давление следует измерять периодически и по клиническим показаниям.

Легочная гипертензия

Данные о применении препарата Варгатеф пациентами с легочной гипертензией ограничены. Пациенты со значительной легочной гипертензией (сердечный индекс ≤ 2 л/мин/м², или парентеральный прием эпопростенола/трепростинила, или выраженная правожелудочковая недостаточность) были исключены из исследований INBUILD и SENSCIS.

Препарат Варгатеф нельзя назначать пациентам с тяжелой легочной гипертензией. У пациентов с легочной гипертензией легкой и средней степени тяжести рекомендуется тщательное наблюдение.

Нарушение заживления ран

В клинических исследованиях не наблюдалось увеличения частоты ухудшения заживления ран. На основании механизма действия, нинтеданиб может ухудшить заживление ран. Специальные исследования воздействия нинтеданиба на заживление ран не проводились. Поэтому лечение препаратом Варгатеф следует начинать или, в случае перерыва в связи с операционным вмешательством, возобновлять только на основании клинической оценки адекватного заживления ран.

Совместное введение с пирфенидоном

Лечение с одновременным применением нинтеданиба и пирфенидона изучали в специальном исследовании фармакокинетики с участием пациентов с ИЛФ. Основываясь на этих результатах, нет никаких доказательств значимого фармакокинетического лекарственного взаимодействия между нинтеданибом и пирфенидоном при их применении в комбинации (см. раздел 5.2). Учитывая сходство профилей безопасности обоих лекарственных препаратов, можно ожидать сходные нежелательные реакции, включая нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и печени. Соотношение пользы и рисков для сопутствующего лечения пирфенидоном не было изучено.

Влияние на QT-интервал

В программе клинических исследований нинтеданиба доказательства увеличения QT не наблюдалось (раздел 5.1). Поскольку известно, что некоторые другие ингибиторы тирозинкиназ оказывают влияние на QT, следует проявлять осторожность при введении нинтеданиба пациентам, у которых может развиваться увеличение QTс.

Аллергическая реакция

Известно, что продукты питания на основе сои вызывают аллергические реакции, включая тяжелую анафилаксию у людей с аллергией на сою. Пациенты с аллергией на белок арахиса находятся в группе повышенного риска возникновения серьезной реакции на препараты сои.

Местнораспространенный, метастатический или местнорецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом у взрослых

Желудочно-кишечные расстройства

Диарея являлась наиболее частой желудочно-кишечной нежелательной реакцией и, по-видимому, была тесно связана с приемом доцетаксела (см. раздел 4.8). В клиническом исследовании LUME-Lung 1 (см. раздел 5.1) у большинства пациентов была легкая или умеренная диарея.

При приеме нинтеданиба в пострегистрационный период сообщалось о серьезных случаях диареи, ведущих к обезвоживанию и нарушениям электролитного баланса.

Диарею следует лечить при первых признаках путем адекватной гидратации и приема антидиарейных лекарственных средств, например, лоперамида, а также может потребоваться приостановка лечения, снижение дозы или прекращения терапии препаратом Варгатеф (см. раздел 4.2).

Тошнота и рвота легкой или умеренной степени являлись часто регистрируемыми желудочно-кишечными нежелательными реакциями (см. раздел 4.8). Может потребоваться прерывание, снижение дозы или прекращение терапии препаратом Варгатеф (см. раздел 4.2), несмотря на соответствующее поддерживающее лечение. Поддерживающая терапия тошноты и рвоты может включать лекарственные средства с противорвотными свойствами, например, глюкокортикоиды, антигистамины или антагонисты рецептора 5-НТЗ и адекватную гидратацию.

В случае обезвоживания требуется введение электролитов и жидкости. При возникновении соответствующих желудочно-кишечных нежелательных явлений необходимо выполнять мониторинг уровней электролитов в плазме. Может потребоваться прерывание, снижение дозы или прекращение терапии препаратом Варгатеф (см. раздел 4.2).

Нейтропения и сепсис

У пациентов, получавших препарат Варгатеф в комбинации с доцетакселом, наблюдалась более высокая частота нейтропении по СТСАЕ градации: ≥ 3 по сравнению с лечением только доцетакселом.

Наблюдались последующие осложнения, такие как сепсис или фебрильная нейтропения. В ходе терапии, в частности, при лечении в комбинации с доцетакселом, необходимо отслеживать показатели общего анализа крови. Следует часто проводить общий анализ крови в начале каждого цикла лечения и в районе надира лечения у пациентов, получающих нинтеданиб в комбинации с доцетакселом, и, по клиническим показаниям после последнего цикла приема данной комбинации.

Функция печени

На основании повышенного воздействия, риск нежелательных реакций может усиливаться у пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью; см. разделы 4.2 и 5.2). Ограниченные данные по безопасности получены у 9 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью). Хотя у этих пациентов не регистрировались непредусмотренные результаты с точки зрения безопасности, данных для поддержки рекомендаций по лечению пациентов с умеренным нарушением функции печени недостаточно. Эффективность нинтеданиба не исследовали у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью). Безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не исследовались у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью). Поэтому лечение препаратом Варгатеф не рекомендуется для таких пациентов (см. раздел 4.2).

При применении нинтеданиба наблюдались случаи лекарственного поражения печени, включая тяжелое поражение печени с летальным исходом. Повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)) и билирубина в большинстве случаев было обратимым при снижении дозы или прерывании лечения.

Уровни трансаминаз, ЩФ и билирубина следует исследовать до начала лечения комбинацией Варгатеф+доцетаксел. Следует проводить мониторинг значений по клиническим показаниям или периодически во время лечения, то есть в фазе комбинирования с доцетакселом в начале каждого цикла лечения, и ежемесячно, если прием препарата Варгатеф продолжается в виде монотерапии после прекращения доцетаксела.

При выявлении повышения уровня печеночных ферментов может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии препаратом Варгатеф

(см. раздел 4.2). Следует исследовать альтернативные причины повышения ферментов печени и принимать соответствующие меры в случае необходимости. В случае специфических изменений показателей печени (АСТ/АЛТ >3 x ВГН; общий билирубин ≥ 2 x ВГН и ЩФ <2 x ВГН) лечение препаратом Варгатеф следует прервать. Если не установлена альтернативная причина, прием препарата Варгатеф следует окончательно прекратить (см. раздел 4.2).

Пациенты с низкой массой тела (<65кг), женщины и пациенты азиатской расы имели более высокий риск повышения уровня печеночных ферментов. Воздействие нинтеданиба увеличивалась линейно в зависимости от возраста пациента, что также может привести к повышенному риску увеличения уровня ферментов печени (см. раздел 5.2). Рекомендуется тщательный мониторинг пациентов с такими факторами риска.

Функция почек

При применении нинтеданиба были зарегистрированы случаи нарушения функции почек/почечной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под наблюдением во время терапии нинтеданибом, при этом особое внимание следует уделять пациентам с факторами риска нарушения функции почек/почечной недостаточности. В случае нарушения функции почек/почечной недостаточности следует рассмотреть коррекцию терапии (см. раздел 4.2 «Коррекция дозы»).

Кровоизлияние

Ингибирование VEGFR (рецептора фактора роста эндотелия сосудов) может быть связано с повышенным риском кровотечения. В клиническом исследовании (LUME-Lung 1; раздел 5.1) препарата Варгатеф частота кровотечений в обеих экспериментальных группах была сопоставима (см. раздел 4.8). Легкие или умеренные носовые кровотечения являются наиболее частыми типами кровотечения. Большинство фатальных кровотечений были связаны с опухолями. Сообщения о дисбалансе респираторных или смертельных кровотечениях, или внутримозговых кровотечениях отсутствовали. Пациенты с недавним легочным кровотечением (>2,5 мл крови), а также пациенты с центрально локализованными опухолями с рентгенологическими свидетельствами локальной инвазии крупных кровеносных сосудов или рентгенологическими свидетельствами полостных или некротических опухолей исключались из клинических исследований. Таким образом, не рекомендуется лечить этих пациентов препаратом Варгатеф.

О несерьезных и серьезных случаях кровотечения, некоторые из которых были фатальными, сообщалось в пострегистрационный период (в том числе у пациентов, получавших или не получавших антикоагулянты или другие препараты, способные вызвать кровотечение; для данных клинических исследований см. также раздел «Терапевтическая антикоагуляция» ниже).

В случае кровотечения следует рассмотреть возможность коррекции дозы, приостановки или прекращения лечения на основании клинической оценки (см. раздел 4.2). Случаи кровотечения в пострегистрационный период включают органы желудочно-кишечного тракта, дыхательной и центральной нервной системы, но не ограничиваются ими, причем наиболее часто возникают кровотечения органов дыхательной системы.

Терапевтическая антикоагуляция

Нет доступных данных клинических исследований по пациентам с наследственной предрасположенностью к кровотечениям или по пациентам, получавшим терапию с применением полных доз антикоагулянтов до начала лечения препаратом Варгатеф (опыт пострегистрационного применения см. выше в разделе «Кровоизлияние»). У пациентов, получавших хроническую терапию с применением низких доз

низкомолекулярного гепарина или ацетилсалициловой кислоты, не наблюдалось увеличения частоты кровотечений.

Пациентам, у которых развились тромбоэмболические явления во время лечения, и, кому требовалась антикоагулянтная терапия, было разрешено продолжить прием препарата Варгатеф, и они не демонстрировали повышения частоты кровотечений. Пациенты, принимавшие сопутствующие антикоагулянты, такие как варфарин или фенпрокумон, должны регулярно подвергаться мониторингу на предмет изменений протромбинового времени, международного нормализованного соотношения (МНО) и клинических эпизодов кровотечений.

Метастазы в головной мозг

Стабильные метастазы в головной мозг

Не наблюдалось увеличения частоты церебрального кровотечения у пациентов с адекватной предварительной терапией метастазов в головной мозг, которые были стабильны в течение ≥ 4 недель до начала лечения препаратом Варгатеф. Тем не менее, такие пациенты должны тщательно контролироваться на предмет признаков и симптомов церебрального кровотечения.

Активные метастазы в головной мозг

Пациенты с активными метастазами в головной мозг были исключены из клинических исследований, и для них не рекомендуется лечение препаратом Варгатеф.

Венозная тромбоэмболия

Пациенты, получающие лечение препаратом Варгатеф, характеризуются повышенным риском развития венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет тромбоэмболических событий. Следует проявлять осторожность, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска, связанными с тромбоэмболическими событиями. Прием препарата Варгатеф следует прекратить у пациентов с венозными тромбоэмболическими реакциями, опасными для жизни.

Артериальные тромбоэмболические явления

Частота артериальных тромбоэмболических явлений была сопоставима между двумя группами 3 фазы исследования 1199.13 (LUME-Lung 1). Пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе исключались из исследования. Тем не менее, увеличение частоты артериальных тромбоэмболических явлений наблюдалось у больных с идиопатическим фиброзом легкого (ИЛФ) при лечении нинтеданибом в качестве монотерапии. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая известное заболевание коронарных артерий. У пациентов с развившимися признаками и симптомами острой ишемии миокарда следует рассмотреть возможность прекращения лечения.

Желудочно-кишечные перфорации

В клиническом исследовании частота желудочно-кишечной перфорации была сопоставима между экспериментальными группами. Тем не менее, на основании механизма действия препарата Варгатеф у пациентов может быть повышенный риск желудочно-кишечных перфораций. В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи желудочно-кишечных перфораций, часть которых закончились летальным исходом. Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с предшествовавшей операцией на брюшной полости или недавней перфорацией полого органа. Поэтому лечение препаратом Варгатеф следует начинать как минимум через 4 недели после полостной операции. Терапию препаратом Варгатеф следует окончательно прекратить у пациентов с развившейся перфорацией желудочно-кишечного тракта.

Нарушение заживления ран

На основании механизма действия нинтеданиба может ухудшить заживление ран. В исследовании LUME-Lung 1 не наблюдалось увеличения частоты осложнений заживления ран. Специальные исследования воздействия нинтеданиба на заживление ран не проводились. Поэтому лечение препаратом Варгатеф следует начинать или - в случае перерыва в связи с операционным вмешательством - возобновлять только на основании клинической оценки адекватного заживления ран.

Влияние на QT-интервал

В программе клинических исследований нинтеданиба доказательства увеличения QT не наблюдалось (см. раздел 5.1). Поскольку известно, что некоторые другие ингибиторы тирозинкиназ оказывают влияние на QT, следует проявлять осторожность при введении нинтеданиба пациентам, у которых может развиться увеличение QTс.

Аллергическая реакция

Известно, что продукты питания на основе сои вызывают аллергические реакции, включая тяжелую анафилаксию у людей с аллергией на сою. Пациенты с аллергией на белок арахиса находятся в группе повышенного риска возникновения серьезной реакции на препараты сои.

Особые группы пациентов

В исследовании 1199.13 (LUME-Lung 1) более высокая частота серьезных нежелательных явлений наблюдалась у пациентов с массой тела менее 50 кг, получавших нинтеданиб+доцетаксел, по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 50 кг; однако количество пациентов с массой тела менее 50 кг было небольшим. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг пациентов с массой тела < 50 кг.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

P-гликопротеин (P-гр)

Нинтеданиб является субстратом P-гр (см. раздел 5.2). Совместное введение с мощным ингибитором P-гр кетоконазолом увеличивает воздействие нинтеданиба в 1,61 раза на основе ППК (площадь под фармакокинетической кривой) и в 1,83 раза на основе C_{max} . В исследовании межлекарственного взаимодействия с мощным индуктором P-гр рифампицином воздействие нинтеданиба снизилось до 50,3% на основе ППК и 60,3% в на основе C_{max} при совместном приеме с рифампицином по сравнению с введением только нинтеданиба. При совместном приеме с препаратом Варгатеф мощные ингибиторы P-гр (например, кетоконазол, эритромицин или циклоспорин) могут увеличить воздействие нинтеданиба. В таких случаях пациентов следует тщательно наблюдать на предмет переносимости нинтеданиба. Лечение побочных реакций может потребовать прерывания лечения, снижения дозы или прекращения терапии препаратом Варгатеф (см. раздел 4.2).

Мощные индукторы P-гр (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и зверобой обыкновенный) могут снизить воздействие нинтеданиба. Следует рассмотреть выбор альтернативного сопутствующего лекарственного средства с отсутствующим или минимальным потенциалом индукции P-гр.

Ферменты цитохрома (CYP)

Нинтеданиб подвергается биотрансформации по CYP-пути лишь в незначительной степени. В доклинических исследованиях нинтеданиб и его метаболиты, такие как свободный кислый метаболит VIBF 1202 и глюкуронид VIBF 1202 не ингибировали и не индуцировали CYP-ферменты (см. раздел 5.2). Поэтому вероятность межлекарственного взаимодействия с нинтеданибом на основе CYP-метаболизма считается низкой.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Возможность взаимодействия нинтеданиба с гормональными контрацептивами не изучалась.

Совместное применение нинтеданиба с бозентаном не повлияло на фармакокинетику нинтеданиба (см. раздел 5.2).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного потенциала/контрацепция

Нинтеданиб может оказывать вредное воздействие на плод человека (см. раздел 5.3). Женщинам детородного потенциала следует рекомендовать избегать наступление беременности во время лечения препаратом Варгатеф и использовать высокоэффективные методы контрацепции во время и по крайней мере в течение 3 месяцев после последней дозы препарата Варгатеф. В настоящее время неизвестно, может ли нинтеданиб снизить эффективность гормональных контрацептивов, и поэтому женщины, использующие гормональные контрацептивы, должны добавить барьерный метод.

Беременность

Информация об использовании препарата Варгатеф беременными женщинами отсутствует, однако доклинические исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность данного активного вещества (см. раздел 5.3). Так как нинтеданиб может вызвать повреждение плода у людей, его не следует использовать во время беременности (см. раздел 4.3), а до начала лечения препаратом Варгатеф и во время лечения необходимо провести тестирование на беременность.

Пациенткам следует сообщить своему врачу или фармацевту в случае беременности при лечении препаратом Варгатеф.

Если пациентка забеременела во время приема препарата Варгатеф, лечение необходимо прекратить, а ее следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Кормление грудью

Нет информации об экскреции нинтеданиба и его метаболитов в грудное молоко. Доклинические исследования показали, что небольшие количества нинтеданиба и его метаболитов (<0,5% вводимой дозы) выделялось в молоко лактирующих крыс. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Во время лечения препаратом Варгатеф следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

На основании доклинических исследований доказательства нарушения мужской фертильности отсутствуют (см. раздел 5.3). Согласно исследованиям субхронической и хронической токсичности, доказательства нарушения репродуктивной способности самок крыс при системном воздействии, сопоставимом с максимальной дозой, рекомендованной для людей (МРДЧ) и составляющей 150 мг два раза в сутки (см. раздел 5.3), отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Варгатеф оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и машинами. Пациентам следует рекомендовать быть осторожными при вождении или управлении механизмами во время лечения препаратом Варгатеф.

4.8 Нежелательные реакции

Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ) у взрослых.

Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом у взрослых.

Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии у взрослых.

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях и исследованиях в пострегистрационный период наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции, связанные с использованием нинтеданиба, включали диарею, тошноту и рвоту, боль в животе, снижение аппетита, снижение веса и повышение уровня печеночных ферментов.

Описания избранных нежелательных реакций см. в разделе 4.4.

Табличный список нежелательных реакций

В таблице 3 приведена сводная информация о нежелательных реакциях по системно-органной классификации (SOC) MedDRA и категориям частоты встречаемости с использованием следующих условных определений: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 3. Сводная таблица нежелательных реакций

Класс системы органов предпочтительный термин	Частота встречаемости		
	Идиопатический легочный фиброз	Другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом	Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Тромбоцитопения	Нечасто	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			
Снижение веса	Часто	Часто	Часто
Понижение аппетита	Часто	Очень часто	Часто
Обезвоживание	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Инфаркт миокарда	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Кровотечение	Часто	Часто	Часто
Гипертония	Нечасто	Часто	Часто
Аневризма и расслоение артерии	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Тошнота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Боли в области живота	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Рвота	Часто	Очень часто	Очень часто
Панкреатит	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Колит	Нечасто	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Лекарственное поражение печени	Нечасто	Часто	Нечасто
Повышение уровня энзимов печени	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Повышение уровня аланин-аминотрансферазы (АЛТ)	Часто	Очень часто	Часто
Повышение уровня аспартат-аминотрансферазы (АСТ)	Часто	Часто	Часто
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто	Часто	Часто
Гипербилирубинемия	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Высыпания	Часто	Часто	Нечасто

Класс системы органов предпочтительный термин	Частота встречаемости		
	Идиопатический легочный фиброз	Другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом	Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии
Зуд	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Алопеция	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Почечная недостаточность	Неизвестно	Нечасто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головная боль	Часто	Часто	Часто

Описание избранных нежелательных реакций

Диарея

В клинических исследованиях (см. раздел 5.1) диарея являлась наиболее частой нежелательной желудочно-кишечной реакцией. У большинства пациентов интенсивность диареи была в диапазоне от легкой до средней. Более двух третей пациентов, испытавших диарею, сообщили о первом случае уже в течение первых трех месяцев лечения. У большинства пациентов явления лечили с применением антидиарейных средств, путем снижения дозы или прерывания лечения (см. раздел 4.4). Обзор зарегистрированных случаев диареи при клинических исследованиях представлен в таблице 4.

Таблица 4: Диарея при клинических исследованиях более 52 недель

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Плацебо	Варгатеф	Плацебо	Варгатеф	Плацебо	Варгатеф
Диарея	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Острая диарея	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Диарея, приведшая к снижению дозы Варгатеф	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Диарея, приведшая к прекращению лечения с помощью Варгатеф	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Повышение уровня печеночных ферментов

В исследовании INPULSIS повышение уровня печеночных ферментов (см. раздел 4.4) отмечалось у 13,6% пациентов по сравнению с 2,6% пациентов, принимавших препарат Варгатеф и плацебо соответственно. В исследовании INBUILD повышение ферментов печени было зарегистрировано у 22,6% пациентов по сравнению с 5,7% пациентов, получавших препарат Варгатеф и плацебо соответственно. В исследовании SENSCIS повышение уровня энзимов отмечалось у 13,2% пациентов по сравнению с 3,1% пациентов, принимавших препарат Варгатеф и плацебо соответственно. Повышение

печеночных ферментов было обратимым и не было связано с клинически выраженным заболеванием печени. Для получения дополнительной информации о специальных группах населения, рекомендуемых мерах и коррекции дозы в случае диареи и повышения уровня печеночных ферментов дополнительно см. разделы 4.4 и 4.2 соответственно.

Кровотечение

В клинических исследованиях частота кровотечения была немного выше у пациентов в группе, принимавших Варгатеф или же была сравнимой между группами лечения (Варгатеф 10,3% по сравнению с плацебо 7,8% в INPULSIS; Варгатеф 11,1% по сравнению с плацебо 12,7% в INBUILD; Варгатеф 11,1% по сравнению с плацебо 8,3% в SENSCIS). Наиболее часто регистрировалось несерьезное носовое кровотечение. Серьезные кровотечения случались нечасто в 2 группах лечения (Варгатеф 1,3% в сравнении с плацебо 1,4% в INPULSIS; Варгатеф 0,9% в сравнении с плацебо 1,5% в INBUILD; Варгатеф 1,4% в сравнении с плацебо 0,7% в SENSCIS).

Случаи кровотечения в пострегистрционный период включают, помимо прочего, органы желудочно-кишечной, респираторной и центральной нервной систем с наибольшей частотой в желудочно-кишечной системе (см. раздел 4.4).

Местнораспространенный, метастатический или местнорецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом у взрослых

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности, приведенные в разделах ниже, основаны на глобальном, двойном слепом рандомизированном основном исследовании 3 фазы 1199.13 (LUME-Lung 1), сравнивающим лечение нинтеданиб+доцетаксел и плацебо+доцетаксел у пациентов с местно-распространенным, метастатическим или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после химиотерапии первой линии и на основании данных, полученных вовремя пострегистрационного периода. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями, специфичными для нинтеданиба, были диарея, повышенные показатели печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) и рвота.

Описания избранных нежелательных реакций см. в разделе 4.4. Информация об избранных нежелательных реакциях, наблюдавшихся в исследовании LUME-Lung 1, описана ниже.

Табличный список нежелательных реакций

В таблице 5 приведена сводная информация о нежелательных реакциях, зарегистрированных в основном исследовании LUME-Lung 1 у пациентов с NSCLC-опухолью аденокарциномной гистологии (N = 320) или на основании данных за пострегистрационный период, по системно-органной классификации (SOC) MedDRA и категориям частоты. Категории частоты определены как очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных). Внутри каждой секции, сгруппированной по частоте, побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Таблица 5. Сводная таблица нежелательных реакций

Система-орган-класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 <1/10)	Нечасто (≥1/1000 <1/100)	Неизвестно
Инфекции и инвазии		фебрильная нейтропения, абсцессы,		

Расстройства крови и лимфатической системы	нейтропения (включает фебрильную нейтропению)	тромбоцитопения		
Расстройства метаболизма и питания	снижение аппетита, нарушение электролитного баланса	обезвоживание, снижение массы тела		
Расстройства нервной системы	периферическая нейропатия			
Нарушения со стороны сердца			инфаркт миокарда	
Сосудистые расстройства	кровотечение ¹⁾	венозная тромбоэмболия ³⁾ , гипертензия		
Желудочно-кишечные расстройства	диарея, рвота, тошнота, боль в животе		перфорации ¹⁾ панкреатит ²⁾	колиты
Расстройства печени и желчных путей	повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови	гипербилирубинемия, повышение уровня гамма-глутарилтрансферазы (ГГТ)	медикаментозное поражение печени	
Расстройства кожи и подкожных тканей	мукозит (в том числе стоматит), сыпь	зуд		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			почечная недостаточность	

¹⁾ Частота в клинических исследованиях не повышалась у пациентов, получавших доцетаксел плюс нинтеданиб по сравнению с плацебо плюс доцетаксел.

²⁾ Панкреатит регистрировали у пациентов, принимавших нинтеданиб для лечения ИЛФ и NSCLC. Большинство этих явлений зарегистрировано у пациентов с показанием ИЛФ.

³⁾ Сообщалось о случаях легочной эмболии

Описание избранных нежелательных реакций

Диарея

Диарея возникла у 43,4% (≥ 3 степени: 6,3%) пациентов с аденокарциномой в группе нинтеданиба. Большинство нежелательных реакций проявились в непосредственной временной взаимосвязи с приемом доцетаксела. Большинство пациентов оправились от диареи после прерывания лечения, антидиарейной терапии и снижения дозы нинтеданиба. Рекомендуемые меры и коррекцию дозы в случае диареи см. в разделах 4.4 и 4.2, соответственно.

Повышение печеночных ферментов и гипербилирубинемия

Нежелательные реакции, связанные с печенью, возникли у 42,8% пациентов, получавших лечение нинтеданибом. Примерно у одной трети этих пациентов были нежелательные реакции, связанные с печенью, ≥ 3 степени тяжести. У пациентов с повышенными показателями печени было целесообразным использование установленной схемы ступенчатого снижения дозы, и прекращение лечения было необходимо лишь для 2,2% пациентов. У большинства пациентов повышение печеночных показателей было обратимым. Информацию о специальных группах населения, рекомендуемых мерах и коррекции дозы в случае повышения ферментов печени и билирубина см. в разделах 4.4 и 4.2, соответственно.

Нейтропения, фебрильная нейтропения и сепсис

О сепсисе и фебрильной нейтропении сообщалось как о последующих осложнениях нейтропении. Частота сепсиса (1,3%) и фебрильной нейтропении (7,5%) была увеличена при лечении нинтеданибом по сравнению с плацебо. Важно контролировать показатели общего анализа крови пациента во время терапии, в частности, во время комбинированного лечения с доцетакселом (см. раздел 4.4).

Кровотечение

О несерьезных и серьезных случаях кровотечения, некоторые из которых были фатальными, сообщалось в пострегистрационный период в том числе у пациентов, получавших или не получавших антикоагулянты или другие препараты, способные вызвать кровотечение. Случаи кровотечения в пострегистрационный период включают органы желудочно-кишечного тракта, дыхательной и центральной нервной системы, но не ограничиваются ими, причем наиболее часто возникают кровотечения органов дыхательной системы (см. также раздел 4.4).

Перфорации

Как и ожидалось с учетом механизма действия, у пациентов, получающих нинтеданиб, могут возникать перфорации. Тем не менее, частота пациентов с желудочно-кишечными перфорациями была низкой.

Периферическая нейропатия

Кроме того, известно, что при лечении доцетакселом возникает периферическая нейропатия. О периферической нейропатии сообщили 16,5% пациентов в группе плацебо и 19,1% пациентов в группе нинтеданиба. Уведомление о предполагаемых нежелательных реакциях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Для лечения передозировки препаратом Варгатеф нет специфического антидота. У двух пациентов онкологической программы была передозировка максимальной дозой 600 мг два раза в сутки до восьми дней. Наблюдаемые нежелательные реакции, т.е. увеличение уровня ферментов печени и желудочно-кишечные симптомы, соответствовали известному профилю безопасности нинтеданиба. Эти нежелательные реакции прошли у обоих пациентов. В исследовании INPULSIS один пациент случайно подвергся воздействию дозы 600 мг в сутки в течение в общей сложности 21 суток. Развилось несерьезное нежелательное явление (назофарингит), которое прошло в течение периода приема некорректной дозировки без возникновения других регистрируемых явлений. В случае передозировки, лечение следует прервать и в соответствующих случаях начать меры общей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Протеинкиназы ингибиторы. Нинтеданиб.

Код АТХ L01XE31

Механизм действия

Нинтеданиб – это низкомолекулярный ингибитор рецепторов тирозинкиназ, включая рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) 1-3 и VEGFR 1-3. Кроме того, нинтеданиб подавляет Lck (лимфоцит-специфичную тирозин-протеинкиназу), Lyn (тирозин-протеинкиназа lyn), Src (протоонкоген тирозин-протеинкиназа src) и киназы CSF1R (рецептор 1го колониестимулирующего фактора). Нинтеданиб конкурентно связывается с аденозинтрифосфатом (АТФ), связывая участок этих киназ и блокирует внутриклеточный каскад сигналов, которые, как было показано, должны участвовать в патогенезе ремоделирования фиброзной ткани при интерстициальных заболеваниях легких.

Нинтеданиб – это тройной ингибитор ангиогенеза, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1-3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и β) и рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR 1-3).

Нинтеданиб конкурентно связывается с аденозинтрифосфатом (АТФ), связывая карман этих рецепторов и блокируя внутриклеточные сигнальные пути, которые имеют решающее значение для пролиферации и выживания эндотелиальных, а также периваскулярных клеток (перицитов и гладкомышечных клеток сосудов). Дополнительно нинтеданиб ингибирует FMS-подобную тирозинпротеинкиназу (Flt-3), лимфоцит-специфичную тирозинпротеинкиназу (Lck), и протоонкогентиروزинпротеинкиназу SRC (Src).

Нинтеданиб - ингибитор рецепторов тирозинкиназы, включая рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR), рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR) и рецепторы фактора роста эндотелия сосудов. 1-3 (VEGFR 1-3). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов. Кроме того, нинтеданиб ингибирует Flt-3 (FMS-подобную тирозинпротеинкиназу), Lck (лимфоцит специфичную тирозинпротеинкиназу), Lyn (тирозинпротеин киназу Lyn) и Src (прото-онкоген тирозинпротеинкиназу SRC) киназы.

Фармакодинамические эффекты

В исследованиях *in vitro* с использованием человеческих клеток нинтеданиб

продemonстрировал процессы ингибирования, которые предположительно должны участвовать в иницировании фиброзного патогенеза, освобождении про-фиброзных медиаторов из моноцитов периферической крови и поляризации макрофагов на альтернативно активированные макрофаги. Нинтеданиб продемонстрировал способность ингибировать фундаментальные процессы в фиброзе органов, пролиферации и миграции фибробластов и трансформации активного фенотипа миофибробластов, а также секреции внеклеточного матрикса. В исследованиях на животных на многочисленных моделях ИЛФ, СС/СС-ИЗЛ, ИЗЛ-(РА-), связанных с ревматоидным артритом и фиброзом других органов, нинтеданиб продемонстрировал противовоспалительное действие и противofiброзное воздействие в легких, коже, сердце, почках и печени. Нинтеданиб также вызывал сосудистую активность. Нинтеданиб уменьшал апоптоз дермальных и микрососудистых эндотелиоцитов и ослаблял легочное сосудистое ремоделирование путем снижения пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, толщину стенок легочных сосудов и процент окклюзированных легочных сосудов.

Клиническая эффективность и безопасность

Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ) у взрослых

Клиническую эффективность нинтеданиба изучали у пациентов с ИЛФ в двух рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III с одинаковой схемой (INPULSIS-1 (1199.32) и INPULSIS-2 (1199.34)). Пациенты с исходным ФЖЕЛ <50% от расчетного или с диффузной способностью легких по монооксиду углерода (DLCO, с поправкой на гемоглобин) <30% от расчетного в исходном состоянии исключались из исследований. Пациентов рандомизировали в соотношении 3:2 в группы, получавшие Варгатеф в дозе 150 мг или плацебо дважды в сутки в течение 52 недель.

Первичной конечной точкой было ежегодное снижение уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Ключевыми вторичными конечными точками были изменения общей балльной оценки по анкете оценки дыхательной функции больницы Святого Георгия (SGRQ) на 52 неделе по сравнению с исходным уровнем и время до первого острого обострения ИЛФ.

Ежегодные темпы снижения уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Ежегодные темпы снижения ФЖЕЛ (в мл) значительно сокращались у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эффект лечения был последовательным в обоих исследованиях. Отдельные и объединенные результаты исследования см. в таблице 6.

Таблица 6. Ежегодные темпы снижения ФЖЕЛ (мл) в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные - популяция, получавшая лечение

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 Объединенные данные	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество проанализированных пациентов	204	309	219	329	423	638

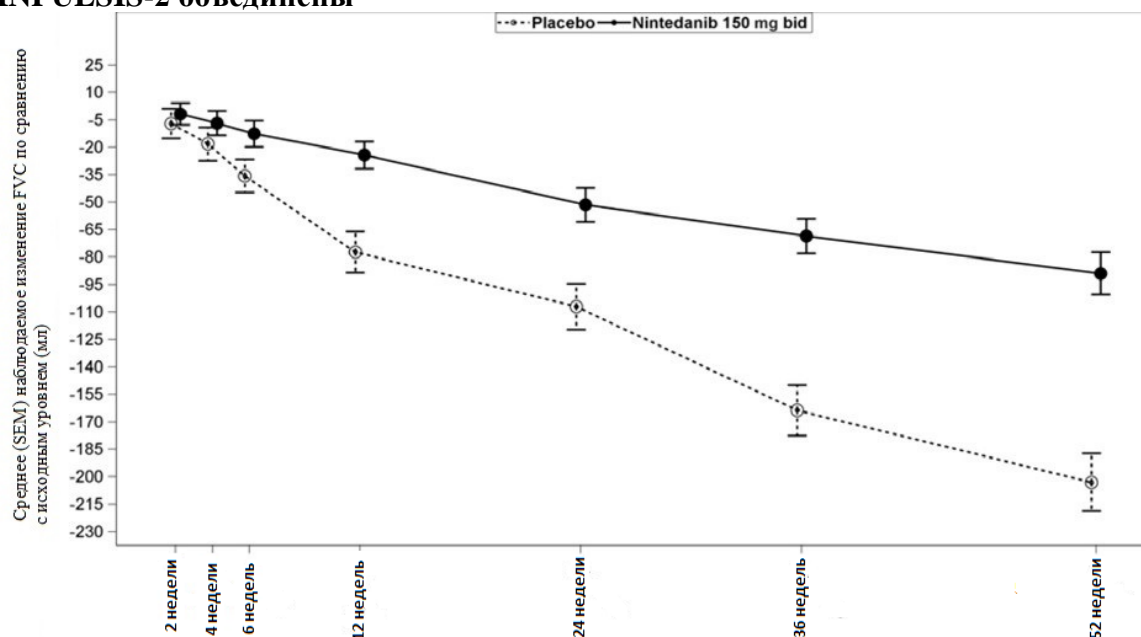
Темпы снижения ¹ (SE) в течение 52 недель	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Сравнение с плацебо						
Разность ¹		125,3		93,7		109,9
*ДИ 95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
значение p		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹ Оценивается на основе регрессионной модели со случайными коэффициентами.

*ДИ: доверительный интервал.

При анализе чувствительности с учетом предположения, что у пациентов с недостающими данными на 52 неделе снижение ФЖЕЛ после последнего наблюдаемого показания будет таким же, как и у всех пациентов, принимавших плацебо, скорректированная разность ежегодных темпов падения между нинтеданибом и плацебо составила 113,9 мл/год (95% ДИ 69,2, 158,5) в INPULSIS-1 и 83,3 мл/год (95% ДИ 37,6, 129,0) в INPULSIS-2. Эволюцию изменений по сравнению с исходным уровнем с течением времени в обеих экспериментальных группах на основе анализа объединенных исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2 см. на рисунке 1.

Рисунок 1. Среднее (SEM) наблюдаемое изменение ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (мл) с течением времени, исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 объединены



Количество пациентов					
Плацебо	417	408	407	403	395
Нинтеданиб 150мг 2 р/сут	626	616	613	604	567
					383
					569
					345
					519

Анализ пациентов с реакцией по отношению к ФЖЕЛ

Доля пациентов с реакцией по отношению к ФЖЕЛ в обоих исследованиях INPULSIS, определяемая как количество пациентов с абсолютным снижением расчетного %

ФЖЕЛ не более 5% (порог, указывающий на увеличение риска смертности при ИЛФ), была значительно выше в группе нинтеданиба по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты наблюдались в анализах с использованием консервативного 10% порога. Отдельные и объединенные результаты исследования см. в таблице 7.

Таблица 7. Доля пациентов с реакцией по отношению к ФЖЕЛ на 52 неделе в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2 и их объединенные данные - популяция, получавшая лечение.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 объединены	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество проанализированных пациентов	204	309	219	329	423	638
5% порог						
Количество (%) пациентов, реагировавших на лечение ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Сравнение с плацебо						
Коэффициент		1,85		1,79		1,84
95% ДИ		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
значение p ²		0,0010		0,0011		<0,0001
10% порог						
Количество (%) пациентов, реагировавших на лечение ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Сравнение с плацебо						
Коэффициент		1,91		1,29		1,58
95% ДИ		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
значение p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Пациенты, реагировавшие на лечение- это пациенты, у которых абсолютное снижение расчетного %ФЖЕЛ составило не более 5% или не более 10%, в зависимости от порога при оценке ФЖЕЛ на 52 неделе.

²На основании логистической регрессии.

Время до прогрессирования (>10% абсолютного падения расчетного ФЖЕЛ % или смерть)

В обоих исследованиях INPULSIS риск прогрессирования статистически значимо снижался у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с плацебо. В объединенном анализе ОР составило 0,60, что указывало на 40% снижение риска прогрессирования у пациентов, получавших нинтеданиб, по сравнению с плацебо.

Таблица 8. Частота пациентов с $\geq 10\%$ абсолютным снижением расчетного ФЖЕЛ% или смертельных случаев в течение 52 недель и время до прогрессирования в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2, и их объединенных данных - популяция, получавшая лечение.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 объединены	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество пациентов, подверженных риску выбывания	204	309	219	329	423	638
Пациенты с осложнениями, N	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Сравнение с плацебо ¹						
значение p^2		0,0001		0,0054		<0,0001
Отношение рисков ³		0,53		0,67		0,60
95% ДИ		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ На основе данных, собранных до 372 дней (52 недели + пограничные 7 дней).

² На основании логарифмического рангового критерия.

³ На основании регрессионной модели Кокса.

Изменения общего показателя SGRQ на 52 неделе по сравнению с исходным уровнем

В объединенном анализе исследования INPULSIS исходные показатели SGRQ составляли 39,51 в группе нинтеданиба и 39,58 в группе плацебо. Расчетное значение среднего изменения общего показателя SGRQ от исходного уровня до 52 недели было ниже в группе нинтеданиба (3,53) по сравнению с группой плацебо (4,96), причем разность между группами лечения составляла -1,43 (95% ДИ: -3,09, 0,23; $p=0,0923$). В целом, влияние нинтеданиба на качество жизни, связанное со здоровьем, в пересчете на общий показатель SGRQ невелико, что указывает на меньшее ухудшение по сравнению с плацебо.

Время до первого обострения ИЛФ

В объединенном анализе исследований INPULSIS у пациентов, получавших нинтеданиб, наблюдался количественно более низкий риск первого обострения по сравнению с плацебо. Отдельные и объединенные результаты исследования см. в таблице 9.

Таблица 9. Анализ частоты пациентов с обострениями ИЛФ в течение 52 недель и времени до первого обострения на основании явлений, зарегистрированных исследователем в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2, и их объединенных данных - популяция, получавшая лечение.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 объединены	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество в	204	309	219	329	423	638

группе							
Пациенты с явлениями, (%)	N	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Сравнение с плацебо ¹							
значение p ²		0,6728		0,0050		0,0823	
Отношение рисков ³		1,15		0,38		0,64	
95% ДИ		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)	

¹На основе данных, собранных до 372 дней (52 недели + пограничные 7 дней).

²На основании логарифмического рангового критерия.

³На основании регрессионной модели Кокса.

В предварительно заданном анализе чувствительности, частота пациентов с как минимум одним рассмотренным обострением, возникшим в течение 52 недель, была ниже в группе нинтеданиба (1,9% пациентов) по сравнению с группой плацебо (5,7% пациентов). Анализ времени до рассмотренного обострения с использованием объединенных данных продемонстрировал отношение рисков (ОР)=0,32 (95% ДИ 0,16, 0,65; p=0,0010).

Анализ выживаемости

В заранее заданном объединенном анализе данных выживаемости в исследованиях INPULSIS общая смертность за 52 недели была ниже в группе нинтеданиба (5,5%) по сравнению с группой плацебо (7,8%). Анализ времени до смерти позволил получить ОР=0,70 (95% ДИ 0,43, 1,12; p=0,1399). Результаты всех конечных точек выживаемости (например, смертности во время лечения и респираторной смертности) продемонстрировали воспроизводимость количественной разности в пользу нинтеданиба.

Таблица 10. Смертность от всех причин в течение 52 недель в исследованиях INPULSIS-1, INPULSIS-2, и их объединенных данных - популяции, получавшие лечение

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 объединены	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество в группе	204	309	219	329	423	638
Пациенты с осложнениями N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Сравнение с плацебо ¹						
значение p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Отношение		0,63		0,74		0,70
95% ДИ		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹На основе данных, собранных до 372 дней (52 недели + пограничные 7 дней).

²На основании логарифмического рангового критерия.

³На основании регрессионной модели Кокса.

Дополнительные данные из исследования INJOURNEY фазы IV препаратом Варгатеф

150 мг два раза в сутки и добавлением пирфенидона

Сопутствующее лечение нинтеданибом и перфенидоном было изучено в поисковом открытом, рандомизированном исследовании применения нинтеданиба 150 мг два раза в сутки с добавлением пирфенидона (титруют до 801 мг три раза в сутки) по сравнению с нинтеданибом 150 мг два раза в сутки у 105 рандомизированных пациентов в течение 12 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта за период от начала исследования до 12 недель. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта встречались часто и согласовались с установленным профилем безопасности каждого компонента. Диарея, тошнота и рвота были наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными у пациентов, получавших пирфенидон дополнительно к нинтеданибу, в сравнении с монотерапией нинтеданибом.

Средние (СО) абсолютные изменения ФЖЕЛ на 12 неделе относительно исходного уровня составляли $-13,3$ ($17,4$) мл у пациентов, получавших лечение нинтеданибом с дополнительным применением пирфенидона ($n=48$), по сравнению с $-40,9$ ($31,4$) мл у пациентов, получавших монотерапию нинтеданибом ($n=44$).

Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом у взрослых

Клиническая эффективность препарата Варгатеф была исследована на пациентах с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом в рамках III этапа испытаний двойным слепым, рандомизированным, плацебо контролируемым методом (INBUILD). Пациенты с ИЛФ были исключены. Пациенты с клиническим диагнозом хронического фиброзирующего ИЗЛ отбирались, если у них был соответствующий фиброз (более 10% фиброзных признаков) на КТВР и присутствовали клинические признаки прогрессирования (определяемые как снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$, снижения ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $<10\%$ с ухудшением симптомов или изображений, или ухудшением симптомов и ухудшением изображений в течение 24 месяцев до скрининга). От пациентов требовалось иметь ФЖЕЛ, равную или больше 45% от прогноза и ДСЛ(СО) от 30% до менее, чем 80% от прогноза. От пациентов требовалось наличие прогрессирования независимо от лечения, которое считается в клинической практике надлежащим для соответствующих ИЗЛ пациентов.

Всего 663 пациента были случайным образом отобраны в соотношении 1:1 для получения препарата Варгатеф 150 мг дважды в сутки или соответствующего плацебо в течение как минимум 52 недель. Средний курс назначения препарата Варгатеф в течение всего испытания составлял 17,4 месяцев, а среднеарифметическое значение курса назначения препарата Варгатеф в течение всего испытания составляло 15,6 месяцев. Случайный выбор был стратифицирован на основе фиброзного паттерна КТВР по оценке центральных считывающих устройств. Были случайно отобраны 412 пациентов с КТВР с фиброзным паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) и 251 пациент с другими фиброзными паттернами КТВР. Имелись 2 первичные группы для анализа в данном исследовании: все пациенты (общая группа) и пациенты с КТВР с фиброзным паттерном обычной интерстициальной пневмонии. Пациенты с другими фиброзными паттернами КТВР представляли «дополнительную» группу.

Основным конечным показателем был годовой уровень снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (в мл) в течение 52 недель. Основными вспомогательными конечными показателями были абсолютное изменение от исходного значения общего количества баллов в Королевской краткой анкете по интерстициальным заболеваниям легких (K-BILD) на неделе 52, время до первого обострения ИЗЛ или смерти в течение 52 недель, и время до смерти в течение 52 недель.

Средний возраст пациентов (стандартное отклонение [SD, Min-Max]) составлял 65,8 (9,8, 27-87) лет, а средний прогнозируемый процент ФЖЕЛ составлял 69,0% (15,6, 42-

137). Основными клиническими диагнозами ИЗЛ в группах, представленных в исследовании, были гиперчувствительный пневмонит (26,1%), аутоиммунные ИЗЛ (25,6%), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (18,9%), неклассифицированная идиопатическая интерстициальная пневмония (17,2%), и другие ИЗЛ (12,2%).

Исследования INBUILD не были предназначены и не имели полномочий на предоставление доказательств преимуществ нинтеданиба для конкретных диагностических подгрупп. Согласующиеся результаты были получены в подгруппах на основе диагнозов ИЗЛ. Опыт применения нинтеданиба при очень редких прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ является ограниченным.

Годовой уровень снижения ФЖЕЛ

Годовой уровень снижения ФЖЕЛ (в мл) в течение 52 недель был значительно снижен на 107,0 мл у пациентов, получающих препарат Варгатеф, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (таблица 11), что соответствует относительному эффекту лечения – 57,0%.

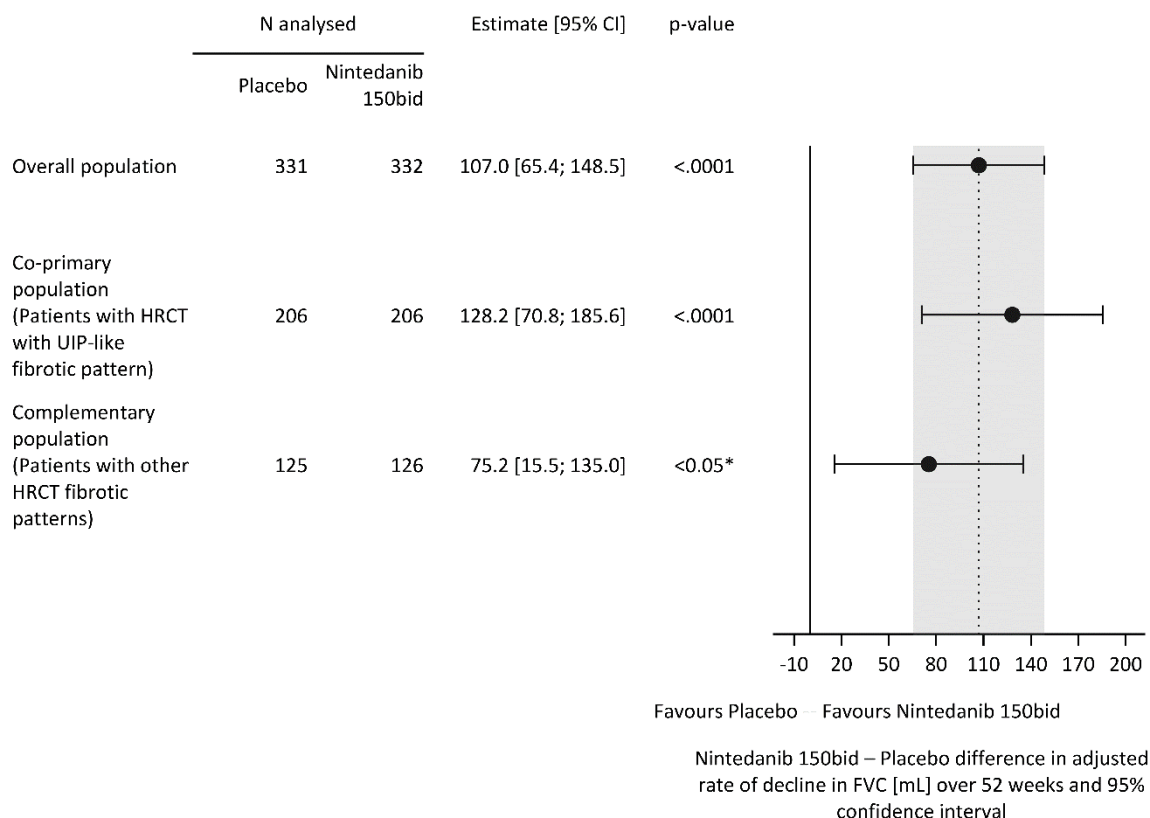
Таблица 11. Годовой уровень снижения ФЖЕЛ (в мл) в течение 52 недель

	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество проанализированных пациентов	331	332
Уровень ¹ (ПЭ) снижения за 52 недели	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
В сравнении с плацебо		
Разница ¹		107,0
ДИ 95%		(65,4, 148,5)
p-величина		<0,0001

¹На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категоричными эффектами лечения, паттернами КТВР, фиксированными постоянными воздействиями времени, исходным значением ФЖЕЛ [мл], включая взаимодействие лечение-время и исходное значение-время

Подобные результаты наблюдались в первичной группе пациентов с КТВР с фиброзным паттерном обычной интерстициальной пневмонии. Эффект лечения был соответствующим в дополнительной группе пациентов с другими фиброзными паттернами КТВР (p-величина взаимодействие 0,2268) (рисунок 2).

Рисунок 2 Форест-диаграмма годового уровня снижения ФЖЕЛ (в мл) в течение 52 недель в группах пациентов



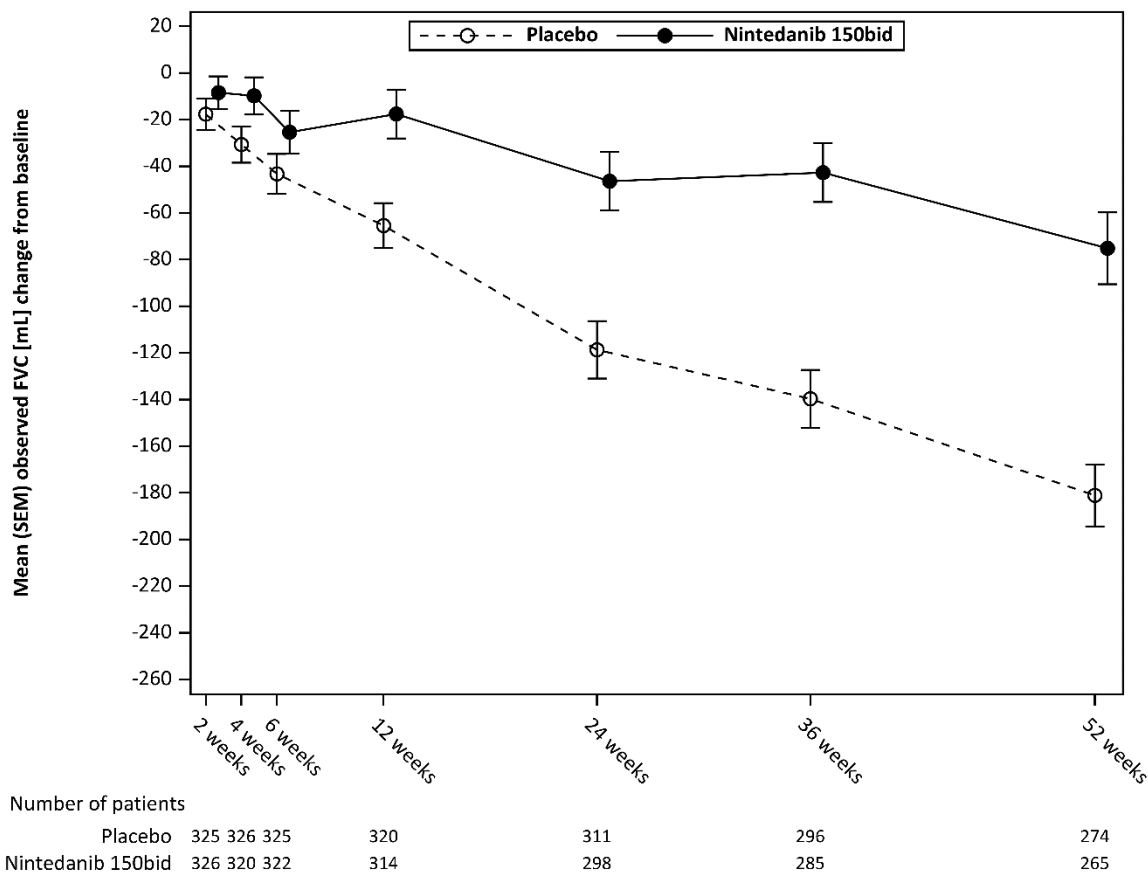
* nominal p-value (p=0.014)

bid = дважды в сутки

Результаты воздействия препарата Варгатеф на годовой уровень снижения ФЖЕЛ были подтверждены всеми преdukазанными анализами чувствительности и соответствующие результаты были зарегистрированы в преdukазанных подгруппах эффективности: пол, возрастная группа, раса, прогнозируемое исходное значение % ФЖЕЛ и исходный основной клинический диагноз ИЗЛ в группах.

На рисунке 3 представлено развитие изменения в ФЖЕЛ от исходного значения с течением времени в лечебных группах.

Рисунок 3 Среднее наблюдаемое изменение ФЖЕЛ от исходного значения (мл) за 52 недели



bid = дважды в день

Кроме того, благоприятное воздействие препарата Варгатеф наблюдалось в скорректированном среднем абсолютном изменении от исходного значения в прогнозируемом % ФЖЕЛ на 52 неделе. Скорректированное среднее абсолютное изменение от исходного значения в прогнозируемом % ФЖЕЛ на 52 неделе было ниже в группе нинтеданиба (-2,62%), чем в группе плацебо (-5,86%). Скорректированная средняя разница между лечебными группами составила 3,24 (ДИ 95%: 2,09, 4,40, $p < 0,0001$).

Анализ респондера ФЖЕЛ

Доля респондеров ФЖЕЛ, определенная как пациенты с относительным снижением прогнозируемого % ФЖЕЛ на более 5%, была выше в группе препарата Варгатеф, чем в группе плацебо. Аналогичные результаты наблюдались в анализе с использованием пороговой величины в 10% (таблица 12).

Таблица 12. Доля респондеров ФЖЕЛ за 52 недели в INBUILD

	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество проанализированных пациентов	331	332
Пороговая величина 5%		
Количество (%) респондеров ФЖЕЛ ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
В сравнении с плацебо		
Соотношение шансов ²		2,01
ДИ 95%		(1,46, 2,76)
Номинальная р-величина		<0,0001
Пороговая величина 10%		
Количество (%) респондеров ФЖЕЛ ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
В сравнении с плацебо		
Соотношение шансов ²		1,42
ДИ 95%		(1,04, 1,94)
Номинальная р-величина		0,0268

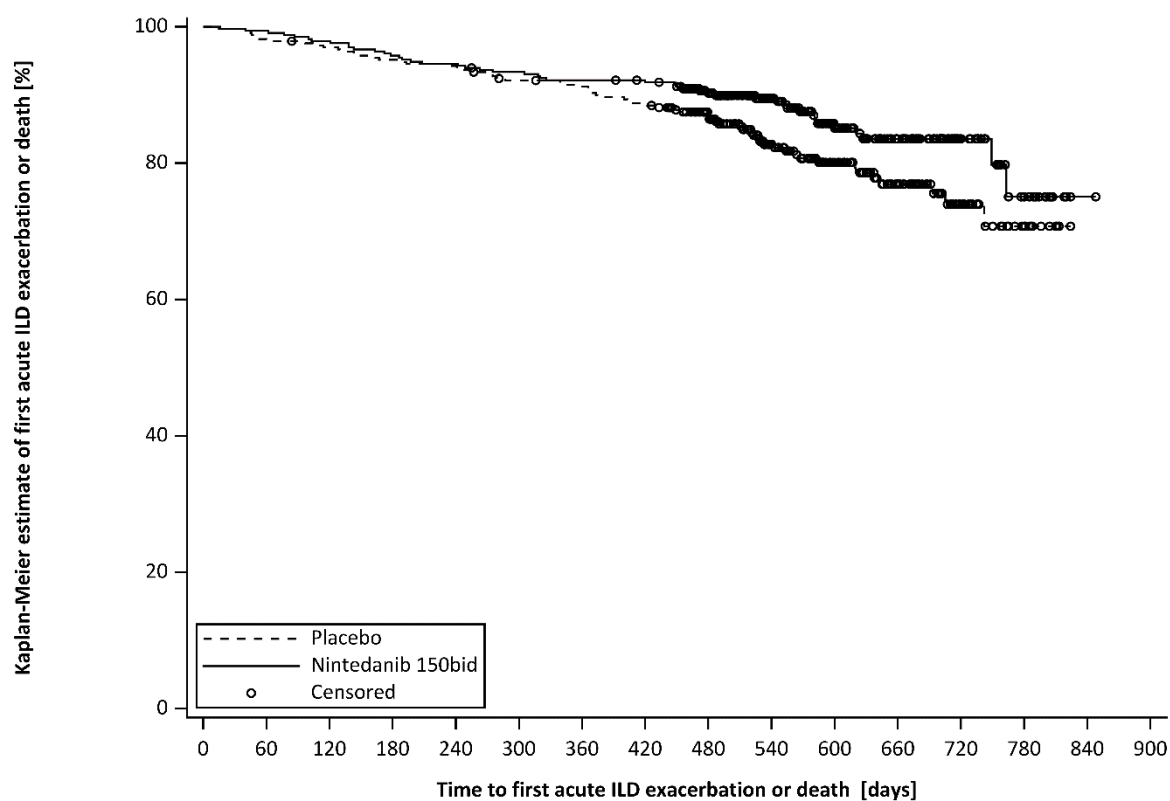
¹Респондеры - это пациенты с отсутствием относительного снижения более 5% или выше, чем 10% в прогнозируемом % ФЖЕЛ в зависимости от пороговой величины и оценки ФЖЕЛ за 52 недели (пациенты, по которым данные отсутствуют на 52 неделе не считались респондерами).

²На основе модели логистической регрессии с непрерывным переменным исходным значением прогнозируемого % ФЖЕЛ и бинарного переменного паттерна КТВР

Время до первого обострения ИЛФ или смерти

В течение всего исследования доля пациентов с как минимум одним случаем первого обострения ИЛФ или смерти составила 13,9% в группе препарата Варгатеф и 19,6% в группе плацебо. ОР составило 0,67 (ДИ 95%: 0,46, 0,98; номинальное $p=0,0387$), что указывает на 33% снижение риска первого обострения ИЛФ или смерти у пациентов, получающих препарата Варгатеф по сравнению с плацебо (рисунок 4).

Рисунок 4. Диаграмма Каплана-Мейера времени до первого обострения ИЛФ или смерти в течение всего исследования



Number at risk		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	
Nintedanib 150bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

bid = дважды в день

Анализ выживаемости

Риск смерти был ниже в группе Варгатеф по сравнению с группой плацебо. ОР составило 0,78 (ДИ 95%: 0,50; 1,21; номинальное $p=0,2594$), что указывает на 22% снижение риска смерти у пациентов, получающих препарат Варгатеф по сравнению с плацебо.

Время до прогрессирования заболевания ($\geq 10\%$ абсолютного снижения, прогнозируемого % ФЖЕЛ) или летальный исход

В исследовании INBUILD риск прогрессирования заболевания ($\geq 10\%$ абсолютного снижения, прогнозируемого % ФЖЕЛ) или летальный исход был снижен для пациентов, получающих Варгатеф. Доля пациентов со случаем составила 35,2% в группе препарата Варгатеф и 48,3% в группе плацебо. ОР составило 0,66 (ДИ 95%: 0,53; 0,83; $p=0,0003$), что указывает на 34% снижение риска прогрессирования заболевания ($\geq 10\%$ абсолютного снижения, прогнозируемого % ФЖЕЛ) или летального исхода у пациентов, получающих препарат Варгатеф по сравнению с группой плацебо.

Качество жизни

Скорректированное среднее изменение от исходного значения общего количества баллов в K-BILD на 52 неделе составило -0,79 единиц в группе плацебо и 0,55 в группе препарата Варгатеф. Разница между лечебными группами составила 1,34 (ДИ 95%: -0,31, 2,98, $p=0,1115$).

Скорректированное среднее абсолютное изменение от исходного значения в баллах симптомов одышки программы Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) на неделе 52 составило 4,28 в группе препарата Варгатеф по сравнению с 7,81 в группе плацебо. Скорректированная средняя разница между группами составила -3,53 в пользу препарата Варгатеф (ДИ 95%: -6,14, -0,92, $p=0,0081$). Скорректированное среднее

абсолютное изменение от исходного значения в баллах симптомов кашля программы Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) на неделе 52 составило -1,84 в группе препарата Варгатеф по сравнению с 4,25 в группе плацебо. Скорректированная средняя разница между группами составила -6,09 в пользу препарата Варгатеф (ДИ 95%: -9,65, -2,53, номинальное $p=0,0008$).

Интерстициальные заболевания легких при системном склерозе/склеродермии (СС-ИЗЛ) у взрослых

Клиническая эффективность препарата Варгатеф была исследована на пациентах с СС-ИЗЛ в рамках III этапа исследования двойным-слепым, рандомизированным, плацебо контролируемым методом (SENSCIS). Пациентам был поставлен диагноз СС-ИЗЛ на основе критериев классификации СС Американской коллегии ревматологии/Европейской антиревматической лиги и компьютерной томографии грудной клетки с высоким разрешением 2013 г., проведенной в течение предыдущих 12 месяцев. Случайным образом было отобрано всего 580 пациентов в соотношении 1:1 для получения либо препарата Варгатеф 150 мг дважды в день или соответствующего плацебо в течение как минимум 52 недель, из которых лечение прошли 576 пациентов. Случайный выбор был стратифицирован на основе статуса антител к топоизомеразе (АТП). Отдельные пациенты продолжали проходить анонимное исследовательское лечение до 100 недель (средний курс назначения препарата Варгатеф в течение 15,4 месяцев; среднеарифметическое значение курса назначения препарата Варгатеф в течение 14,5 месяцев).

Основным конечным показателем был годовой уровень снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в течение 52 недель. Ключевыми вспомогательными конечными показателями были абсолютное изменение от исходного значения в модифицированных баллах Rodnan Skin Score (mRSS) на 52 неделе и абсолютное изменение от исходного значения общей суммы баллов в анкете больницы святого Георга при патологии органов дыхания (SGRQ) на 52 неделе.

В общей группе 75,2% составляли женщины. Средний возраст пациентов (стандартное отклонение [SD, Min-Max]) составлял 54,0 (12,2, 20-79) года. В общем, 51,9% пациентов имели диффузный кожный системный склероз (СС), а 48,1% – ограниченный кожный СС. Среднее время (SD) до первого появления не-Рейновского симптома составило 3,49 (1,7) года. 49,0% пациентов проходили неизменяемую терапию с микрофенолатом на исходном уровне. Показатели безопасности у пациентов с микрофенолатом и без него на исходном уровне являлись сопоставимыми.

Годовой уровень снижения ФЖЕЛ

Годовой уровень снижения ФЖЕЛ (в мл) в течение 52 недель был значительно уменьшен на 41,0 мл у пациентов, получающих препарат Варгатеф, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (таблица 13), что соответствует относительному эффекту лечения – 43,8%.

Таблица 13. Годовой уровень снижения ФЖЕЛ (в мл) в течение 52 недель

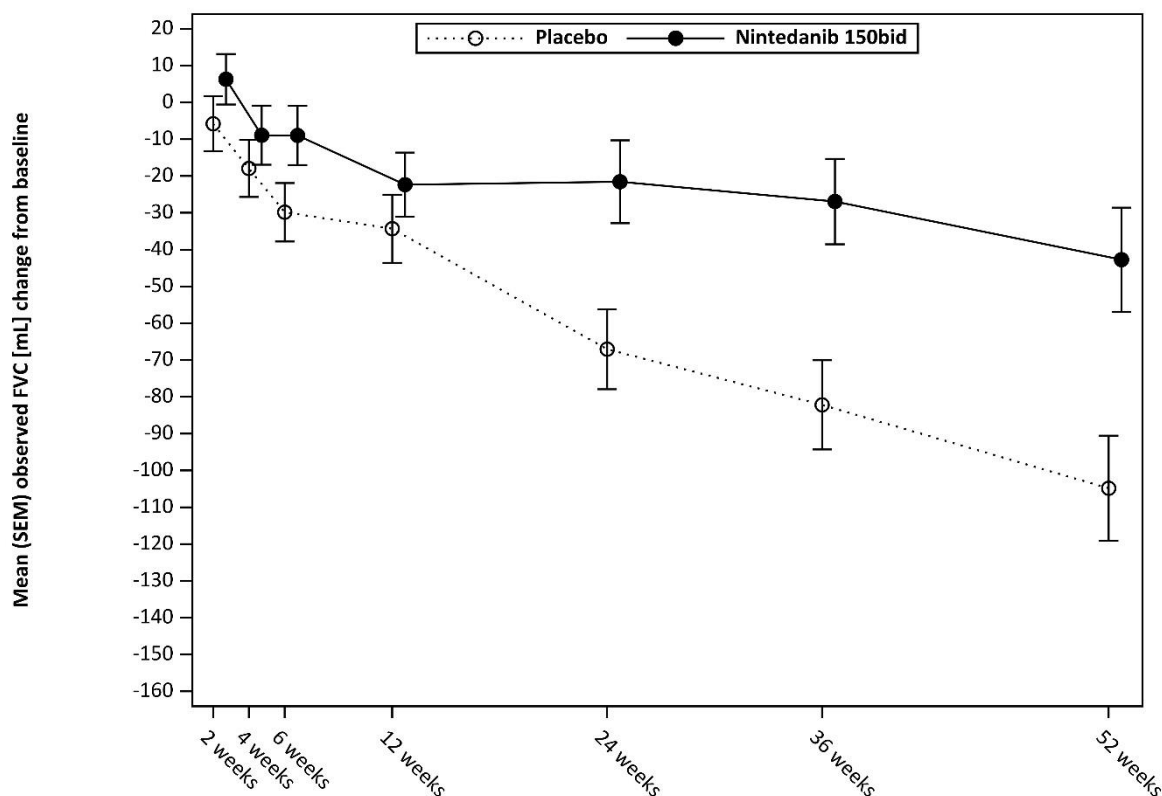
	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в сутки
Количество проанализированных пациентов	288	287
Уровень ¹ (ПЭ) снижения за 52 недели	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
В сравнении с плацебо		
Разница ¹		41,0
ДИ 95%		(2,9, 79,0)
р-величина		<0,05

¹На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категоричными эффектами лечения, статусом АТП, полом, фиксированными постоянными воздействиями времени, исходным значением ФЖЕЛ [мл], включая взаимодействие лечение-время и исходное значение-время. Случайное воздействие было включено для конкретного пациента и времени. Ошибки интраиндивидуальных исследований были смоделированы по неструктурированной матрице дисперсий и ковариаций. Межиндивидуальная вариабельность была смоделирована по дисперсно-компонентной матрице дисперсий и ковариаций.

Воздействие препарата Варгатеф на уменьшение годового уровня снижения ФЖЕЛ было аналогичным по результатам всех предуказанных анализов чувствительности и никакой неоднородности не было выявлено в предуказанных подгруппах (напр., по возрасту, полу и применению микофенолата). Кроме того, аналогичные эффекты наблюдались в других конечных показателях функции легких, например, абсолютное изменение от исходного значения в ФЖЕЛ в мл на неделе 52 (рисунок 5 и таблица 14) и уровень снижения, прогнозируемого ФЖЕЛ в % за 52 недели (таблица 15), что предоставляло дополнительное обоснование воздействия препарата Варгатеф на замедление прогрессирования СС-ИЗЛ. Более того, еще меньшее количество пациентов в группе препарата Варгатеф имели абсолютное снижение ФЖЕЛ >5% прогноза (20,6% в группе препарата Варгатеф в сравнении с 28,5% в группе плацебо, ОШ=0,65, р=0,0287). Относительное снижение ФЖЕЛ в мл >10% было сопоставимо для обеих групп (16,7% в группе препарата Варгатеф в сравнении с 18,1% в группе плацебо, ОШ=0,91, р=0,6842). В рамках этих анализов отсутствующие значения ФЖЕЛ на неделе 52 были заменены наихудшими значениями пациента за время лечения.

Эксплораторный анализ данных за срок до 100 недель (максимальная продолжительность лечения в SENSICIS) дает возможность предполагать, что лечебный эффект препарата Варгатеф на замедление прогрессирования СС-ИЗЛ продолжает действовать и по истечении 52 недель.

Рисунок 5: Среднее наблюдаемое изменение ФЖЕЛ от исходного значения (мл) за 52 недели



Number of patients	2 weeks	4 weeks	6 weeks	12 weeks	24 weeks	36 weeks	52 weeks
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = дважды в день

Таблица 14. Абсолютное изменение от исходного значения ФЖЕЛ (мл) на неделе 52

	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в день
Количество проанализированных пациентов	288	288
Среднее (SD) на исходном уровне	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Среднее ¹ (SE) изменение от исходного значения на неделе 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
В сравнении с плацебо		
Среднее ¹		46,4
ДИ 95%		(8,1, 84,7)
р-величина		<0,05

¹На основе смешанной модели для повторных измерений (СМПИ) с фиксированными категоричными воздействиями статуса АТП, посещений, взаимодействия лечение-посещение, взаимодействия исходный уровень-посещение, возраста, пола и роста. Посещение было повторным измерением. Ошибки интраиндивидуальных исследований были смоделированы по неструктурированной матрице дисперсий и ковариаций. Скорректированное среднее было основано на анализе всех пациентов в модели (не только пациентов с исходным значением и измерением на неделе 52).

Таблица 15. Годовой уровень снижения (прогнозируемого %) ФЖЕЛ в течение 52 недель

	Плацебо	Варгатеф 150 мг дважды в день
Количество проанализированных пациентов	288	287
Уровень ¹ (ПЭ) снижения за 52 недели	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
В сравнении с плацебо		
Разница ¹		1,15
ДИ 95%		(0,09, 2,21)
р-величина		<0,05

¹На основе регрессии со случайными коэффициентами с фиксированными категоричными эффектами лечения, статусом АТП, фиксированными постоянными воздействиями времени, исходным значением ФЖЕЛ [прогнозируемый %], включая взаимодействие лечение-время и исходное значение-время. Случайное воздействие было включено для конкретного пациента и времени. Ошибки интраиндивидуальных исследований были смоделированы по неструктурированной матрице дисперсий и ковариаций. Межиндивидуальная вариабельность была смоделирована по дисперсно-компонентной матрице дисперсий и ковариаций.

Изменения от исходного значения в модифицированных баллах Rodnan Skin Score (mRSS) на неделе 52

Скорректированное среднее абсолютное изменение от исходного значения в mRSS на неделе 52 являлось сопоставимым между группой Варгатеф (-2,17 (ДИ 95% -2,69, -1,65)) и группой плацебо (-1,96 (ДИ 95% -2,48, -1,45)). Скорректированная средняя разница между лечебными группами составила -0,21 (ДИ 95%: -0,94, 0,53; $p = 0,5785$).

Изменения от исходного значения в общей сумме баллов в анкете больницы святого Георгия при патологии органов дыхания (SGRQ) на неделе 52

Скорректированное среднее абсолютное изменение от исходного значения в SGRQ на неделе 52 являлось сопоставимым между группой препарата Варгатеф (0,81 (ДИ 95% -0,92, 2,55)) и группой плацебо (-0,88 (ДИ 95% -2,58, 0,82)). Скорректированная средняя разница между лечебными группами составила 1,69 (ДИ 95%: -0,73, 4,12; $p = 0,1711$).

Анализ выживаемости

Смертность за весь срок исследования была сопоставима между группой препарата Варгатеф (кол-во = 10; 3,5%) и группой плацебо (кол-во = 9; 3,1%). Анализ времени до смерти за весь срок исследования показал ОР, равный 1,16 (ДИ 95%: 0,47, 2,84; $p=0,7535$).

QT-интервал

В специальном исследовании у пациентов с почечноклеточным раком были зафиксированы показатели QT/QTc, продемонстрировавшие, что однократная пероральная доза 200 мг нинтеданиба, а также прием многократных пероральных доз 200 мг нинтеданиба дважды в сутки в течение 15 дней не увеличивали интервал QTcF.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательств представить результаты исследований препарата Варгатеф во всех подгруппах популяции детей с ИЛФ (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2).

Местнораспространенный, метастатический или местнорецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом у взрослых

Фармакодинамические эффекты

Опухолевый ангиогенез является важным элементом, способствующим росту

опухоли, прогрессированию и формированию метастазов, и преимущественно активируется за счет высвобождения проангиогенных факторов, секретируемых опухолевыми клетками (т.е. ФРЭС и b-ФРФ) и привлекающих эндотелиальные, а также периваскулярные клетки хозяина для облегчения поступления кислорода и питательных веществ через сосудистую систему хозяина. В моделях доклинических заболеваний нинтеданиб, как одиночный агент, эффективно препятствовал формированию и поддержанию сосудистой системы опухоли, что приводило к ингибированию опухолевого роста и стазу опухоли. В частности, лечение ксенотрансплантатов опухоли нинтеданибом привело к быстрому сокращению плотности микрососудов опухоли, охвату перicyтов сосудов и перфузии опухоли. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (*Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging* (DCE-MRI)) продемонстрировала антиангиогенный эффект нинтеданиба в организме человека. Он не является строго дозозависимым, однако большинство ответов были отмечены при дозах ≥ 200 мг. Логистическая регрессия показала статистически значимую связь антиангиогенного эффекта с воздействием нинтеданиба. Эффекты DCE-MRI наблюдались через 24-48 ч после первого применения лекарственного средства и сохранялись или даже увеличивались после непрерывного лечения в течение нескольких недель. Корреляция ответа DCE-MRI и последующего клинически значимого снижения размера целевого новообразования отсутствует, однако ответ DCE-MRI был связан со стабилизацией заболевания.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность в основном исследовании 3 фазы LUME-Lung 1

Эффективность и безопасность препарата Варгатеф исследовалась у 1314 взрослых пациентов с местно-распространенным, метастатическим или рецидивирующим НМРЛ после одной предварительной химиотерапии первой линии. «Местный рецидив» определяли как локальное повторное возникновение опухоли без метастазов в момент включения в исследование. В исследование было включено 658 пациентов (50,1%) с аденокарциномой, 555 пациентов (42,2%) с плоскоклеточной карциномой и 101 пациент (7,7%) с опухолями другой гистологии. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группы, получавшие нинтеданиб по 200 мг перорально дважды в сутки в сочетании с 75 мг/м² доцетаксела внутривенно каждые 21 сутки (n=655) или плацебо перорально два раза в сутки в сочетании с 75 мг/м² доцетаксела каждые 21 сутки (n=659). Рандомизация была стратифицирована в соответствии со статусом согласно Восточной кооперативной онкологической группе (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)) (0 или 1), предварительным лечением бевацизумабом (да или нет), метастазами в головной мозг (да или нет) и гистологией опухоли (плоскоклеточная или неплоскоклеточная гистология опухоли).

Характеристики пациентов между экспериментальными группами были сбалансированы в целом в популяции и в подгруппах в соответствии с гистологией. В общей популяции 72,7% пациентов составили мужчины. Большинство пациентов не относились к азиатской расе (81,6%), средний возраст составил 60,0 лет, исходный статус по ECOG составлял 0 (28,6%) или 1 (71,3%); у одного пациента исходный статус по ECOG составлял 2. У пяти и восьми десятых процента (5,8%) пациентов при включении в исследование были стабильные метастазы головного мозга, и 3,8% ранее получали бевацизумаб.

Стадию заболевания определяли на момент постановки диагноза, используя классификацию Международного Союза против рака (*Union International Contre le Cancer* (UICC))/Американского Объединенного комитета по раку (*American Joint Committee on Cancer* (AJCC)) версии 6 или 7. В целом по популяции у 16,0% пациентов было заболевание стадии <III/IV; у 22,4% - заболевание стадии III, и у 61,6% - стадии IV. 9,2% пациентов были включены в исследование на этапе местного

рецидивирующего заболевания, что было определено при оценке в исходном состоянии. У 15,8% пациентов с аденокарциномной гистологией опухоли было заболевание стадии <IIIВ/IV; у 15,2% - заболевание стадии IIIВ и у 69,0% - стадия IV. 5,8% пациентов с аденокарциномой были включены в исследование со стадией местного рецидивирующего заболевания, что было определено при оценке исходного состояния. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (PFS) по оценке независимого экспертного комитета (IRC) на основе популяции пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу препарата (ITT), и прошедших гистологическое тестирование. Общая выживаемость (ОВ) была основной вторичной конечной точкой. Другие результаты эффективности включали объективный ответ, контроль заболевания, изменение размера опухоли и связанное со здоровьем качество жизни. Добавление нинтеданиба к доцетакселу привело к статистически значимому снижению риска прогрессирования или смерти на 21% для общей популяции (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,92; $p=0,0019$) по определению независимого экспертного комитета. Этот результат был подтвержден в последующем PFS анализе (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,75-0,96; $p=0,0070$), который включал все явления, собранные на момент финального анализа ОВ. Анализ общей выживаемости в общей популяции не достиг статистической значимости (ОР 0,94; 95% ДИ: 0,83-1,05). Следует отметить, что предварительно планируемые анализы на основании гистологии показали статистически значимое различие ОВ между экспериментальными группами только в популяции аденокарциномы (таблица 16). Как показано в таблице 16, добавление нинтеданиба к доцетакселу привело к статистически значимому снижению риска прогрессирования или смерти на 23% для популяции с аденокарциномой (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,62-0,96). В соответствии с этими наблюдениями, связанные с исследованием конечные точки, такие как контроль заболевания и изменение размера опухоли, продемонстрировали значительное улучшение.

Таблица 16. Результаты по эффективности для исследования LUME-Lung 1 для пациентов с аденокарциномной гистологией опухоли

	Варгатеф + доцетаксел	Плацебо + доцетаксел
Выживаемость без прогрессирования (PFS)* - первичный анализ		
Пациенты, n	277	285
Количество случаев смерти или прогрессирования, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Среднее PFS [месяцы]	4,0	2,8
ОР (95% ДИ)	0,77 (0,62; 0,96)	
Стратифицированный лог-ранговый критерий, значение p^{**}	0,0193	
Выживаемость без прогрессирования (PFS)* - анализ последующего наблюдения		
Пациенты, n	322	336
Количество случаев смерти или прогрессирования, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Среднее PFS [месяцы]	4,2	2,8
ОР (95% ДИ)	0,84 (0,71; 1,00)	
Стратифицированный лог-ранговый критерий, значение p^{**}	0,0485	
Контроль заболевания [%]	60,2	44,0
Коэффициент несогласия (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	

значение p+	<0,0001	
Объективный ответ [%]	4,7	3,6
Коэффициент несогласия (95% CI)+	1,32 (0,61; 2,93)	
значение p+	0,4770	
Снижение объема опухоли [%]°	-7,76	-0,97
значение p°	0,0002	
Общая выживаемость (ОВ)***		
Пациенты, n	322	336
Количество смертей, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Среднее OS [месяцы]	12,6	10,3
ОР (95% ДИ)	0,83 (0,70; 0,99)	
Стратифицированный лог-ранговый критерий, значение p*	0,0359	

*Первичный анализ PFS выполняется при наблюдении 713-ого явления PFS на основе оценки IRC в общей популяции ИТТ (332 явлений у пациентов с аденокарциномой).

**Стратифицировано по исходному ECOG PS (0 или 1), метастазам в головной мозг в исходном состоянии (да или нет) и предшествующему лечению бевацизумабом (да или нет).

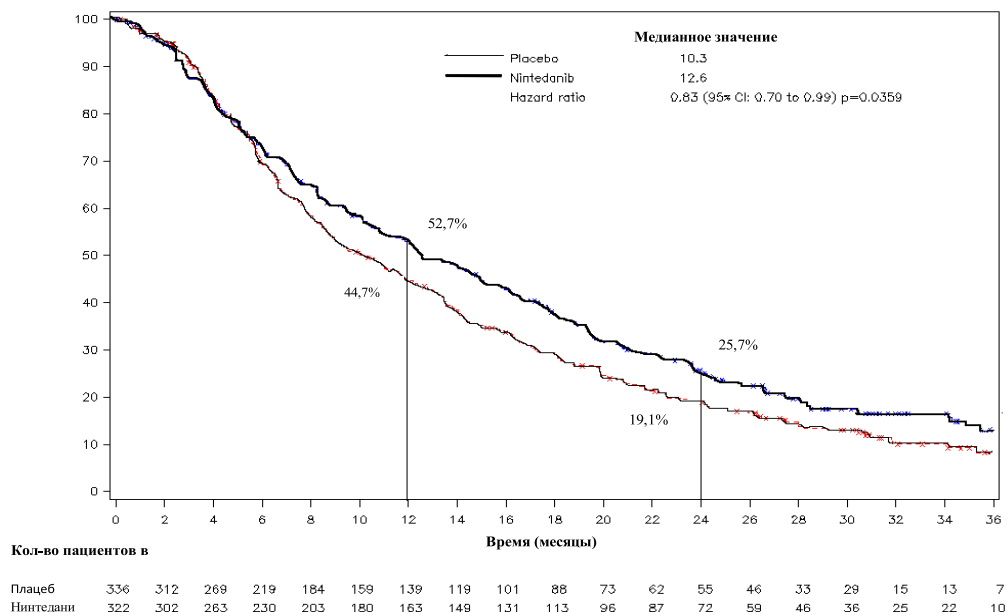
***Анализ ОВ и PFS-анализ при последующем наблюдении выполняется при наблюдении 1121 случаев смерти в общей популяции ИТТ (535 явлений у пациентов с аденокарциномой).

+Коэффициент несогласия и значение p были получены с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исходный балл ECOG (0 или 1).

°Скорректированное среднее наилучшее % изменение по сравнению с исходным уровнем и значение p, полученное в модели дисперсионного анализа с поправкой на исходный показатель ECOG PS (0 или 1), метастазы в головной мозг в исходном состоянии (да или нет) и предшествующее лечение бевацизумабом (да или нет).

Статистически значимое улучшение ОВ, подтверждавшее пользу лечения нинтеданибом+доцетакселом, было продемонстрировано у пациентов с аденокарциномой за счет снижения риска смерти на 17% (ОР 0,83, p=0,0359) и медианного улучшения ОВ на 2,3 месяца (10,3 по сравнению с 12,6 месяцами, рисунок б)

Рисунок 6. Кривая Каплан-Майера по общей выживаемости у пациентов с гистологией опухоли аденокарциномы по группам лечения в исследовании LUME-Lung-1)



Анализ по переменным, заранее предусмотренным в плане, проведен в популяции пациентов аденокарциномы, которые при включении в исследование были сочтены имеющими особенно плохой прогноз лечения, а именно, пациенты, имевшие прогрессирование во время или вскоре после терапии первой линии до включения в исследование. Эта популяция включала тех пациентов с аденокарциномой, определенной в исходном состоянии, которые имели прогрессирование и включенных в исследование за менее чем 9 месяцев с начала их терапии первой линии. Лечение этих пациентов нинтеданибом в комбинации с доцетакселом снижало риск смерти на 25% по сравнению с плацебо в комбинации с доцетакселом (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,60-0,92; $p=0,0073$). Медианная ОВ улучшилась на 3 месяца (нинтеданиб: 10,9 месяцев, плацебо: 7,9 месяца). При ретроспективном анализе пациентов с прогрессированием аденокарциномы, включенных в исследование через ≥ 9 месяцев с начала терапии первой линии, различие не достигло статистической значимости (ОР для ОВ: 0,89, 95% ДИ 0,66 - 1,19). Доля пациентов со стадией аденокарциномы <IIIВ/IV на момент постановки диагноза была небольшой и сбалансированной по группам лечения (плацебо: 54 пациента (16,1%); нинтеданиб: 50 пациентов (15,5%)). ОР для этих пациентов по PFS и ОВ составило 1,24 (95% ДИ: 0,68, 2,28) и 1,09 (95% ДИ: 0,70, 1,70), соответственно. Тем не менее, несмотря на небольшой размер выборки, не было никакого существенного взаимодействия, а ДИ был широким и включал ОР для ОВ общей популяции с аденокарциномой.

Качество жизни

Лечение нинтеданибом существенно не изменило время до ухудшения заранее заданных симптомов кашля, одышки и боли, но привело к значительному ухудшению показателя симптомов диареи. Тем не менее, в целом наблюдалось благоприятное действие нинтеданиба без нежелательных явлений, влияющих на качество жизни и самостоятельно регистрируемых пациентами.

Влияние на QT-интервал

Показатели QT/QTc регистрировались и анализировались в соответствующем исследовании, сравнивающем монотерапию нинтеданибом с монотерапией сунитинибом у пациентов с почечно-клеточной карциномой. В этом исследовании разовые пероральные дозы нинтеданиба по 200 мг, а также несколько пероральных доз нинтеданиба по 200 мг, вводимых два раза в сутки в течение 15 дней, не увеличивали интервал QTcF. Тем не менее, тщательного исследования интервала QT при приеме нинтеданиба в комбинации с доцетакселом не проводилось.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отклонило обязательство представлять результаты исследований препарата Варгатеф во всех подгруппах педиатрической популяции с немелкоклеточным раком легких (информацию о применении в педиатрии см. в разделе 4.2)

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Нинтеданиб достигает максимальной концентрации в плазме крови примерно через 2 - 4 ч после перорального введения в виде мягкой желатиновой капсулы с пищей (диапазон 0,5-8 ч). Абсолютная биодоступность 100 мг дозы составила 4,69% (90% ДИ: 3,615-6,078) у здоровых добровольцев. Всасывание и биодоступность снижаются за счет действия транспортеров и частичного пресистемного метаболизма. Пропорциональность дозы была показана путем увеличения воздействия нинтеданиба (диапазон дозы 50-450 мг один раз в сутки и 150-300 мг два раза в сутки). Равновесные концентрации в плазме достигались самое позднее в течение одной недели приема. После приема пищи воздействие нинтеданиба увеличилось примерно на 20% по сравнению с приемом на пустой желудок (ДИ: 95,3-152,5%), а всасывание

задерживалось (медианное T_{max} на пустой желудок составило 2,00 ч; с пищей - 3,98 ч).

Распределение

Нинтеданиб характеризуется как минимум двухфазной фармакокинетикой распределения. После внутривенного вливания наблюдался большой объем распределения (V_{ss} : 1050 л, 45,0% gCV). Связывание нинтеданиба с белком *in vitro* в плазме крови человека было высоким, связанная фракция составляла 97,8%. Сывороточный альбумин считается главным связывающим белком. Нинтеданиб преимущественно распределяется в плазме, причем соотношение в крови и плазме составляет 0,869.

Биотрансформация

Преимущественной метаболической реакцией нинтеданиба является гидролитическое расщепление эстеразами, в результате чего образуется свободная кислота ВІВF 1202. ВІВF 1202 впоследствии подвергается глюкуронизированию посредством уридин-5'-дифосфоглюкуроилтрансфераз (UGT-ферментов), а именно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10, до глюкуронида ВІВF1202. Биотрансформация нинтеданиба лишь в незначительной степени обусловлена путями CYP, причем CYP 3A4 является доминирующим ферментом. В исследовании ADME у человека основной CYP-зависимый метаболит не обнаруживался в плазме. *In vitro* доля CYP-зависимого метаболизма составляла около 5% по сравнению с примерно 25% расщеплением сложноэфирной группы. В доклинических исследованиях нинтеданиб, свободная кислота ВІВF 1202 и глюкуронид ВІВF 1202 не ингибировали и не индуцировали CYP-ферменты. Таким образом, межлекарственные взаимодействия между нинтеданибом и субстратами, ингибиторами или индукторами CYP не ожидаются.

Элиминация

Общий клиренс плазмы после внутривенного вливания был высоким (CL: 1390 мл/мин, 28,8% gCV). Экскреция неизмененного активного вещества с мочой в течение 48 ч составила примерно 0,05% от дозы (31,5% gCV) после перорального приема, и около 1,4% от дозы (24,2% gCV) после внутривенного введения; почечный клиренс составил 20 мл/мин (32,6% gCV). Основной путь выведения радиоактивного препарата после перорального введения [14 C] нинтеданиба представлял собой экскрецию с фекалиями / желчь (93,4% от дозы, 2,61% gCV). Вклад почечной экскреции в общий клиренс был низким (0,649% от дозы, 26,3% gCV). Общее восстановление считалось завершенным (выше 90%) в течение 4 дней после введения дозы. Терминальный период полувыведения нинтеданиба составил между 10 и 15 ч (значение gCV% составляло приблизительно 50%).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетику (ФК) нинтеданиба можно считать линейной по времени (т.е. данные разовой дозы можно экстраполировать на данные множественных доз). Накопление после приема множественных доз было 1,04-кратным для C_{max} и 1,38-кратным для ППК_T. Минимальные концентрации нинтеданиба оставались стабильными в течение более чем одного года.

Другая информация по межлекарственным взаимодействиям

Метаболизм

Межлекарственные взаимодействия между нинтеданибом и субстратами, ингибиторами или индукторами CYP не ожидаются, так как нинтеданиб, ВІВF 1202 и глюкуронид ВІВF1202 не ингибировали и не индуцировали CYP-ферменты в доклинических исследованиях, и нинтеданиб не метаболизировался CYP-ферментами в значимой степени.

Транспортер

Нинтеданиб является субстратом P-gr. Информацию о возможности взаимодействия нинтеданиба с этим транспортером см. в разделе 4.5. Показано, что нинтеданиб не является субстратом или ингибитором OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 или

MRP-2 *in vitro*. Нинтеданиб также не является субстратом BCRP. Наблюдался лишь слабый ингибирующий потенциал по отношению к OCT-1, BCRP и P-gP *in vitro*; считается, что он имеет низкую клиническую значимость. То же самое касается нинтеданиба как субстрата OCT-1.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия

В экспериментальном фармакокинетическом анализе нежелательных явлений повышенное воздействие нинтеданиба, как правило, было связано с увеличением уровня ферментов печени, но не с желудочно-кишечными нежелательными явлениями. ФК-анализ эффективности для клинических конечных точек не выполняли. Логистическая регрессия показала статистически значимую связь между воздействием нинтеданиба и ответом DCE-MRI.

Анализ популяционной фармакокинетики в особых группах населения

ФК свойства нинтеданиба были аналогичны у здоровых добровольцев, пациентов с ИЛФ, пациентов с другими хроническими фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом, пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии и пациентов с онкологическими заболеваниями. На основании результатов популяционного ФК анализа у пациентов с ИЛФ и НМРЛ (N=1191), а также описательных исследований, воздействие нинтеданиба не зависит от пола (с поправкой на массу тела), нарушения функции почек легкой и умеренной степени (по оценкам клиренса креатинина), потребления алкоголя или генотипа P-гр. Популяционный ФК анализ продемонстрировал умеренный эффект на воздействие нинтеданиба в зависимости от возраста, массы тела и расы (см. ниже). На основании высокой межиндивидуальной изменчивости воздействия считается, что наблюдаемые умеренные эффекты не имеют клинического значения (см. раздел 4.4).

Возраст

Воздействие нинтеданиба линейно повышается с возрастом. Площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" (ППК_{T,ss}) снижена на 16% у 45-летних пациентов и увеличена на 13% у 76-летних пациентов по сравнению с пациентами медианного возраста (62 года). Возрастной диапазон, охваченный анализом, составил от 29 до 85 лет; примерно 5% популяции составили люди старше 75 лет. На основе модели популяционного ФК анализа у пациентов в возрасте ≥ 75 лет наблюдалось увеличение воздействия нинтеданиба примерно на 20-25% по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

Исследования в педиатрической популяции не проводились.

Масса тела

Наблюдалась обратная корреляция между массой тела и воздействием нинтеданиба. ППК_{T,ss} увеличилась на 25% у пациента массой 50 кг (5-ый перцентиль) и уменьшилась на 19% у пациента массой 100 кг (95-ый перцентиль) относительно пациента с медианной массой 71,5 кг.

Раса

Среднее воздействие нинтеданиба было на 33-50% выше у пациентов- китайцев, тайванцев и индусов, на 16% выше у японцев, на 16-22% ниже у корейцев по сравнению с кавказцами (с поправкой на массу тела). На основании высокой межиндивидуальной изменчивости воздействия считается, что эти эффекты не имеют клинического значения. Данные для лиц негроидной расы были очень ограничены, но находились в том же диапазоне, что и для кавказцев.

Нарушение функции печени

В специализированном исследовании I фазы с приемом однократных доз по сравнению со здоровыми субъектами воздействие нинтеданиба на основании C_{max} и AUC было в 2,2 выше у добровольцев с легким нарушением функции печени (класс A по Чайлд-Пью; 90% ДИ 1,3–3,7 для C_{max} и 1,2–3,8 для ППК, соответственно). У добровольцев с

умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) воздействие нинтеданиба было в 7,6 выше на основании C_{max} (90% ДИ 4,4–13,2) и в 8,7 раза выше (90% ДИ 5,7–13,1) на основании ППК по сравнению со здоровыми добровольцами, соответственно. Субъекты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) не исследовались.

Сопутствующее лечение с применением пирфенидона

Лечение с одновременным применением нинтеданиба и пирфенидона изучали в специальном исследовании фармакокинетики с участием пациентов с ИЛФ. Пациенты в группе 1 получали однократную дозу нинтеданиба 150 мг до и после титрования дозы пирфенидона с повышением до 801 мг три раза в сутки в равновесном состоянии (N=20 получавших лечение пациентов). Пациенты в группе 2 получали равновесное лечение пирфенидоном в дозе 801 мг три раза в сутки, и у них составляли профиль ФК до одновременного лечения нинтеданибом 150 мг два раза в сутки и как минимум через 7 дней после (N=17 получавших лечение пациентов). В группе 1 скорректированные соотношения геометрических средних значений (90% доверительный интервал (ДИ)) составляли 93% (57%-151%) и 96% (70%-131%) для C_{max} и AUC_{0-tz} нинтеданиба соответственно (n=12 для внутрииндивидуальных сравнений). В группе 2 скорректированные соотношения геометрических средних значений (90% ДИ) составляли 97% (86%-110%) и 95% (86%-106%) для $C_{max,ss}$ и $AUC_{t,ss}$ пирфенидона соответственно (n=12 для внутрииндивидуальных сравнений). Основываясь на этих результатах, нет никаких доказательств значимого фармакокинетического лекарственного взаимодействия между нинтеданибом и пирфенидоном при их применении в комбинации (см. раздел 4.4).

Сопутствующее лечение с применением бозентана

Лечение с одновременным применением нинтеданиба и бозентана изучали в специальном исследовании фармакокинетики с участием здоровых добровольцев. Испытуемые получали однократную дозу Варгатеф 150 мг до и после многократного приема 125 мг бозентана два раза в сутки в равновесном состоянии. Скорректированные соотношения геометрических средних значений (90% ДИ) составляли 103 % (86%-124%) и 99% (91%-107%) для $C_{max,ss}$ и AUC_{0-tz} нинтеданиба соответственно (n=13), указывая, что совместное применение нинтеданиба и бозентана не изменяет фармакокинетику нинтеданиба.

Взаимосвязь экспозиции и ответа

Анализ экспозиции-ответа пациентов с ИЛФ, и другими хроническими фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом показал слабую связь между экспозицией нинтеданиба в плазме крови и повышением уровня АЛТ и/или АСТ. Фактическая введенная доза может быть лучшим предиктором риска развития диареи любой интенсивности, даже если воздействие плазмы в качестве фактора, определяющего риск, не может быть исключено (см. раздел 4.4).

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные токсичности

Исследования токсичности разовой дозы на крысах и мышках продемонстрировали низкий острый токсический потенциал нинтеданиба. В исследованиях токсичности повторной дозы у крыс нежелательные явления (например, утолщение эпифизеальных пластинок, поражения резцов) в основном были связаны с механизмом действия нинтеданиба (т.е. ингибированием VEGFR-2). Эти изменения известны и у других ингибиторов VEGFR-2 и могут считаться эффектами средств данного класса.

Понос и рвота, сопровождаемые снижением потребления пищи и потерей массы тела, наблюдались в исследованиях токсичности у животных, не относящихся к грызунам. Доказательства повышения уровня ферментов печени у крыс, собак и яванских макаков

отсутствовали. Слабое повышение уровня ферментов печени, которое не было вызвано такими серьезными нежелательными явлениями, как диарея, наблюдалось только у макаков-резусов.

Репродуктивная токсичность

Исследование репродуктивной способности и раннего эмбрионального развития у самцов крыс до имплантации не выявило воздействия на мужскую половую систему и репродуктивную способность у самцов.

У крыс эмбриофетальная летальность и тератогенные эффекты наблюдались при уровнях воздействия ниже воздействия, наблюдаемого у людей при максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) 150 мг два раза в сутки. Воздействие на развитие осевого скелета и на развитие магистральных артерий также отмечалось при субтерапевтических уровнях воздействия.

У кроликов эмбриофетальная летальность и тератогенные эффекты наблюдались при воздействии, приблизительно в 3 раза превышающем МРДЧ, однако неоднозначное влияние на развитие осевого скелета и сердца эмбриона и плода были отмечены уже при воздействии ниже воздействия при МРДЧ 150 мг два раза в сутки.

В исследовании до- и послеродового развития крыс воздействие на до- и послеродовое развитие наблюдалось при воздействии ниже воздействия при МРДЧ.

Исследование репродуктивной способности и раннего эмбрионального развития до имплантации у самцов крыс не выявило воздействия на мужскую половую систему и репродуктивную способность у самцов.

У крыс небольшие количества радиоактивного меченого нинтеданиба и/или его метаболитов выделялись в молоко ($\leq 0,5\%$ от введенной дозы).

2-летнее исследование канцерогенности у мышей и крыс не выявило доказательств канцерогенного потенциала нинтеданиба.

Исследования генотоксичности не выявили мутагенного потенциала нинтеданиба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Триглицериды со средней длиной цепи¹

Твердый жир

Лецитин (E322)

Оболочка капсулы: желатин, глицерин 85%, титана диоксид (E171), железа оксид красный в смеси с глицерином 85%, железа оксид желтый в смеси с глицерином 85%, вода очищенная, чернила для надписи *Опакод® S-1-117823*

Состав чернил: шеллак глянцевый (45% шеллака этерифицированного (на 20%) в этаноле), пропиленгликоль (E 1520), бутанол, 2-пропанол, аммония гидроксид 28%, железа оксид черный (E 172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой. По 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Неиспользованный медицинский препарат или его остатки следует уничтожать в соответствии с местными санитарными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм, Германия

тел.: +49 6132 77-0, факс: +49 6132 72-0

www.boehringer-ingenlheim.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан

Юридический и почтовый адрес:

050008, г. Алматы, пр. Абая 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

тел: +7-727-250-00-77, факс: +7-727-244-51-77

e-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Варгатеф, 100 мг, мягкие капсулы: РК-ЛС-5№022499

Варгатеф, 150 мг, мягкие капсулы: РК-ЛС-5№022500

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28 ноября 2016 г

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>