

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігінің  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РМК Төрағасының  
2021 жылғы «12» сәуір  
№ N038301, N038302 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

▼ Бұл дәрілік препарат қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік беретін қосымша мониторинг жүргізуге жатады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлауын сұраймыз

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Варгатеф, жұмсақ капсулалар 100 мг

Варгатеф, жұмсақ капсулалар 150 мг

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Нинтеданиб

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Бір капсуланың құрамында

*белсенді зат* – нинтеданиб этансульфонаты 120,40 мг (100,00 мг нинтеданиб негізіне баламалы) немесе 180,60 мг (150,00 мг нинтеданиб негізіне баламалы),

*қосымша заттар*: соя лецитині 1,2 мг (100 мг үшін) немесе 1,8 мг (150 мг үшін).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Жұмсақ капсулалар.

100 мг: Ұзынша пішінді, мөлдір емес, шабдалы түсті, қара түспен түсірілген компания символы мен «100» саны бар жұмсақ желатин капсулалар. Капсуланың ішінде – қанық сары түсті тұтқыр суспензия;

150 мг: Ұзынша пішінді, мөлдір емес, қоңыр түсті, қара түспен түсірілген компания символы мен «150» саны бар жұмсақ желатин капсулалар. Капсуланың ішінде – қанық сары түсті тұтқыр суспензия.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

- ересектердегі идиопатиялық өкпе фиброзын (идиопатиялық фиброздаушы альвеолит) (ИӨФ) емдеу;
- ересектердегі өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды ауруларды (ӨИА) емдеу (5.1 бөлімін қараңыз);
- ересектердегі жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициалды ауруларды емдеу;
- ересектердегі доцетакселмен біріктірілімдегі бірінші желідегі химиотерапиядан кейін жергілікті таралған, метастаздық немесе жергілікті қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обырын (аденокарцинома) (ҰЖЕӨӨ) емдеу

## 4.2 Дозалану режимі және қолдану тәсілі

### Дозалану режимі

*Ересектердегі өкпенің идиопатиялық фиброзы (идиопатиялық фиброздаушы альвеолит) (ӨИФ)*

*Ересектердегі өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды аурулары (ӨИА)*

*Ересектердегі жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары*

Емдеуді Варгатеф препараты мақұлданған ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігерлер тағайындауы тиіс.

Ұсынылған доза 12 сағат аралықпен тәулігіне екі рет 150 мг нинтеданибті құрайды. Тәулігіне екі рет 100 мг доза тек тәулігіне екі рет 150 мг доза жақпаған пациенттерге ұсынылады.

Дозаны өткізіп алғанда, қабылдауды жоспарланған уақытта ұсынылған дозада қайта жалғастыру керек. Дозаны жіберіп алғанда, пациентке қосымша дозаны қабылдауға болмайды. Ұсынылған максималды тәуліктік 300 мг дозаны асырмау керек.

### *Дозаны түзету*

Симптомдық емдеуге қосымша, қолдануға болса, Варгатеф препаратының жағымсыз реакцияларын (4.4 және 4.8-бөлімдерді қараңыз) азайту үшін дозаны азайту және терапияны қайта жалғастыруға мүмкіндік беретін деңгейге дейін ерекше жағымсыз реакциялар жойылғанша, уақытша тоқтату мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін. Варгатеф препаратымен емдеу толық дозамен (тәулігіне екі рет 150 мг) немесе азайтылған дозамен (тәулігіне екі рет 100 мг) қайта жалғастырылуы мүмкін. Егер пациент препараттың 100 мг дозасын тәулігіне екі рет қабылдауды көтере алмаса Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Егер диарея, жүрек айну және/немесе құсу тиісті демеуші емге қарамастан (құсуға қарсы терапияны қоса) тоқтамаса, дозаны азайту немесе терапияны тоқтату қажет болуы мүмкін. Емдеуді төмендетілген дозаны (тәулігіне екі рет 100 мг) немесе толық дозаны (тәулігіне екі рет 150 мг) қолдану арқылы жалғастыруға болады. Егер симптоматикалық терапияға қарамастан қатты диарея, жүрек айну және/немесе құсу сақталса Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Аспартаминотрансфераза (АСТ) немесе аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейлерінің норманың жоғарғы шегінен (НЖШ) > 3 есе жоғарылауына байланысты үзіліс жасаған жағдайда трансаминазалар деңгейі бастапқы мәнге оралғаннан кейін Варгатеф препаратымен емдеуді азайтылған дозамен (тәулігіне екі рет 100 мг) жалғастыруға болады, ол дозаны кейін толық дозаға (тәулігіне екі рет 150 мг) дейін арттыруға болады (4.4 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

### **Пациенттердің ерекше топтары**

#### *Балалар*

Варгатеф препаратын 0-18 жас аралығындағы балаларға қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

#### *Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)*

Жалпы алғанда, егде пациенттерде препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне қатысты айырмашылықтар байқалған жоқ. Бастапқы дозаны пациенттің жасына сүйеніп түзету қажет емес. ≥ 75 жастағы пациенттерге негізінен жағымсыз реакцияларды емдеу үшін дозаны азайту қажет болады (5.2-бөлімді қараңыз).

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Нинтеданиб көбінесе өт/нәжіс экскрециясы (> 90%) арқылы шығарылады. Әсері бауыр функциясы бұзылған пациенттерде күшейе түседі (Чайлд-Пью бойынша А және В топтары; 5.2-бөлімді қараңыз). Бауыр функциясы аздап бұзылған пациенттер үшін (Чайлд-Пью бойынша А класы) Варгатеф препаратының ұсынылған дозасы шамамен 12 сағаттық аралықпен 100 мг-ден тәулігіне екі ретті құрайды. Бауыр функциясы аздап

бұзылған пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша А класы) жағымсыз реакцияларды азайту үшін препаратты қабылдауды үзе тұру немесе тоқтату қажеттілігін қарастыруға болады. Нинтеданибтің қауіпсіздігі мен тиімділігі Чайлд-Пью шкаласы бойынша В және С кластарына жататын бауыр функциясы бұзылған пациенттерде зерттелмеген. Бауыр функциясы орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) және ауыр (Чайлд-Пью бойынша С класы) бұзылған пациенттерді Варгатеф препаратымен емдеу ұсынылмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бір реттік нинтеданиб дозасының 1% кемі бүйрек арқылы шығарылады (5.2-бөлімді қараңыз). Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін бастапқы дозаны түзету қажет емес. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі <30 мл/мин) нинтеданибтің қауіпсіздігі, тиімділігі және фармакокинетикасы зерттелмеген.

***Ересектердегі доцетакселмен біріктірілімдегі бірінші желідегі химиотерапиядан кейінгі жергілікті таралған, метастаздық немесе жергілікті қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (аденокарцинома) (ҰЖЕӨӨ)***

Варгатеф препаратымен емдеуді ісікке қарсы терапияны тағайындау тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы және бақылауы тиіс.

Ұсынылған доза стандартты 21 күндік доцетакселмен емдеу циклінде 2-ші және 21-ші күндер аралығында 12 сағаттық аралықпен тәулігіне екі рет қабылданатын 200 мг нинтеданибті құрайды.

Доцетакселмен химиялық терапия басталған күні (= 1-ші күні) Варгатеф препаратын қабылдау керек. Нинтеданиб дозасын өткізіп алғанда, қабылдауды жоспарланған уақытта ұсынылған дозамен қайта жалғастыру керек. Нинтеданибтің жеке тәуліктік дозасын ұсынылған дозадан асырып, өткізіп алған дозаның мөлшеріне жеткізуге тырыспау керек. Ұсынылған максималды тәуліктік доза 400 мг құрайды және одан асыруға болмайды.

Пациенттер доцетакселді қабылдауды тоқтатқаннан кейін, әзірге клиникалық қолайлы әсер байқалып тұрғанда немесе жағымсыз улылық байқалғанша нинтеданибпен емделуді жалғастыра алады.

Дозалауды, доцетаксел дозасын енгізу және өзгерту тәсілдерін доцетакселге арналған препарат жөніндегі тиісті ақпараттан қараңыз.

*Дозаны түзету*

Жанама реакцияларды жою үшін бастапқы шара ретінде (1 және 2-кестелерді қараңыз) нинтеданибпен емдеуді ерекше жағымсыз реакциялар емді жалғастыруға мүмкіндік беретін деңгейге дейін (1 класқа немесе бастапқы күйге дейін) төмендегенше уақытша тоқтату қажет.

Нинтеданибпен емдеуді азайтылған дозамен қайта жалғастыруға болады. Препараттың жеке қауіпсіздігі пен жағуын ескере отырып, 1 және 2 кестелерде сипатталғандай дозаны тәулігіне 100 мг қадаммен (яғни, бір қабылдағанда 50 мг азайту) түзетуге болады.

Жағымсыз реакция(лар)ға әрі қарай жойылмаса, яғни пациент тәулігіне екі рет 100 мг дозасын көтере алмаса, Варгатеф препаратымен емдеуді түбегейлі тоқтату керек. АСТ /АЛТ деңгейі > 3 НЖШ мәніне дейін жалпы билирубиннің  $\geq 2$  есе норма шегіне дейін және сілтілі фосфатазаның (СФ) <2 есе НЖШ мәніне дейін артуымен бірге ерекше жоғарылаған жағдайда (2-кестені қараңыз) Варгатеф препаратымен емдеуді уақытша тоқтату керек. Себебі анықталмаса, Варгатеф препаратымен емдеуді түбегейлі тоқтату керек (сондай-ақ 4.4-бөлімді қараңыз).

**1-кесте. Диарея, жүрек айну және басқа да гематологиялық немесе гематологиялық емес жағымсыз реакциялар болған жағдайда Варгатеф (нинтеданиб) препараты дозасының ұсынылған түзетулері.**

СТСАЕ * Жағымсыз реакция	Дозаны түзету
Диарея $\geq 2$ ауырлық дәрежесінде 7 күн бойы қатарынан, диареяға қарсы емге қарамастан <b>НЕМЕСЕ</b> Диарея $\geq 3$ ауырлық дәрежесінде, диареяға қарсы емге қарамастан	Емдеуді уақытша тоқтатып және реакция ауырлығын 1-ші деңгейге дейін азайтқаннан кейін немесе пациенттің бастапқы күйі қалпына келгеннен кейін, дозаны тәулігіне екі рет 200 мг-ден тәулігіне екі рет 150 мг-ға дейін төмендету ұсынылады және, қажет болса, 2-ші дозаны тәулігіне екі рет 150 мг-ден тәулігіне екі рет 100 мг-ға дейін төмендету керек.
Құсу $\geq 2$ ауырлық дәрежесі <b>ЖӘНЕ / НЕМЕСЕ</b> Жүрек айну $\geq 3$ ауырлық дәрежесінде, жүрек айнуға қарсы емге қарамастан	
Басқа гематологиялық немесе гематологиялық емес $\geq 3$ ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялар	

\* СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – Жағымсыз құбылыстардың жалпы терминологиялық критерийлері

**2-кесте. АСТ және/немесе АЛТ және билирубин деңгейі артқан жағдайда Варгатеф (нинтеданиб) препараты дозасының ұсынылған түзетулері.**

АСТ / АЛТ және билирубин деңгейінің артуы	Дозаны түзету
Жалпы билирубиннің НЖШ-мен салыстырғанда $\geq 1,5$ есеге дейін артумен бірге АСТ және/немесе АЛТ көрсеткіштерінің НЖШ-мен салыстырғанда $> 2,5$ есеге дейін артуы <b>НЕМЕСЕ</b> АСТ және/немесе АЛТ көрсеткіштерінің НЖШ-мен салыстырғанда $> 5$ есеге дейін артуы	Емдеуді уақытша тоқтатқан кейін және билирубин деңгейінің нормаға дейін төмендеуімен бірге трансаминазалар мәнін НЖШ-мен салыстырғанда $\leq 2,5$ есеге дейін қалпына келтірген соң дозаны тәулігіне екі рет 200 мг-ден тәулігіне екі рет 150 мг-ға дейін төмендету және 2-ші дозаны төмендету қажет болғанда, тәулігіне екі рет 150 мг-ден тәулігіне екі рет 100 мг-ға дейін төмендету.
Жалпы билирубиннің НЖШ-мен салыстырғанда $\geq 2$ есеге дейін артуымен және СФ $< 2$ НЖШ бірге АСТ және/немесе АЛТ көрсеткіштерінің НЖШ-мен салыстырғанда $> 3$ есеге дейін артуы.	Баламалы себебі анықталмаса, Варгатеф препаратын қабылдауды түбегейлі тоқтату керек

АСТ: Аспаргатаминотрансфераза; АЛТ: Аланинаминотрансфераза;  
СФ: сілтілі фосфатаза; НЖШ: Норманың жоғарғы шегі

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Балалық жастағы пациенттер*

Варгатеф препаратын 0-18 жас аралығындағы балаларға қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

*Егде жастағы пациенттер ( $\geq 65$  жас)*

Егде жастағы пациенттерде препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша ешқандай ортақ айырмашылықтар байқалмады.

Негізгі 1199.13 зерттеуінде 85 пациент (аденокарцинома гистологиясы бар пациенттердің 12,9%)  $\geq 70$  жаста болды (орташа жасы: 72 жас, ауқымы: 70 - 80 жас) (5.1-бөлімді қараңыз). Пациенттің жасына сүйеніп бастапқы дозаны түзету қажет емес (5.2-бөлімді қараңыз).

*Нәсіл және дене салмағы*

Популяцияның фармакокинетикалық (ФК) талдауы негізінде Варгатеф препаратының бастапқы дозасын түзету қажет емес (5.2-бөлімді қараңыз). Негр нәсілінің өкілдері мен афроамерикалық пациенттер үшін қауіпсіздік бойынша деректер шектеулі.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бір реттік нинтеданиб дозасының 1% кемі бүйрек арқылы шығарылады (5.2-бөлімді қараңыз). Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі  $<30$  мл/мин) нинтеданибтің қауіпсіздігі, тиімділігі және фармакокинетикасы зерттелмеген.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Нинтеданиб көбінесе өт/нәжіс экскрециясы ( $> 90\%$ ) арқылы шығарылады. Әсері бауыр функциясы бұзылған пациенттерде күшейе түседі (Чайлд-Пью бойынша А және В топтары; 5.2-бөлімді қараңыз). Бауыр функциясы аздап бұзылған пациенттер үшін (Чайлд-Пью бойынша А класы) Варгатеф препаратының ұсынылған дозасы шамамен 12 сағат аралықпен тәулігіне екі рет 100 мг құрайды. Бауыр функциясы аздап бұзылған пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша А класы) жағымсыз реакцияларды азайту үшін препаратты қабылдауды үзе тұру немесе тоқтату қажеттілігін қарастыруға болады. Нинтеданибтің қауіпсіздігі мен тиімділігі Чайлд-Пью шкаласы бойынша В және С кластарына жататын бауыр функциясы бұзылған пациенттерде зерттелмеген. Бауыр функциясы орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) және ауыр (Чайлд-Пью бойынша С класы) бұзылған пациенттерді Варгатеф препаратымен емдеу ұсынылмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

#### **Қолдану тәсілі**

Варгатеф пероральді қабылдауға арналған. Капсулаларды тамақ ішу кезінде шайнамай және еzbей сумен бүтіндей жұту керек.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Жүктілік (4.6-бөлімді қараңыз).
- Нинтеданибке, жержаңғаққа немесе сояға, немесе 6.1-бөлімде берілген қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық.

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және пайдалану кезіндегі сақтандыру шаралары**

*Ересектердегі идиопатиялық өкпе фиброзы (идиопатиялық фиброздаушы альвеолит) (ИӨФ)*

*Ересектердегі өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды аурулары (ӨИА);*

*Ересектердегі жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары*

Асқазан-ішек бұзылулары

*Диарея*

Клиникалық зерттеулерде (5.1-бөлімді қараңыз) *диарея* – ең жиі кездесетін асқазан-ішек жолдарының жағымсыз реакциясы болған (4.8-бөлімді қараңыз). Пациенттердің көбінде жағымсыз реакциялар жеңіл және орташа түрде болған және ем қабылдаған алғашқы 3 айда байқалған.

Диареяның сусыздануға және электролиттік баланстың бұзылуына әкелетін ауыр жағдайлары тіркеуден кейінгі кезеңде тіркелген. Диареяның алғашқы белгілері байқалған бойда дұрыс гидратация және лоперамид сияқты диареяға қарсы дәрілік

заттарды қабылдау арқылы емдеу керек, сондай-ақ емді тоқтата тұру қажет болуы мүмкін. Варгатеф препаратымен емдеу азайтылған дозамен (тәулігіне екі рет 100мг) немесе толық дозамен (тәулігіне екі рет 150мг) қайта жалғастырылуы мүмкін. Симптомдық емдеуге қарамастан ауыр диарея жағдайы сақталса, Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек.

#### *Жүрек айну және құсу*

Жүрек айнуы мен құсу жиі тіркелетін асқазан-ішек жолының жағымсыз реакциялары болған (4.8-бөлімді қараңыз). Жүрек айныған және құсқан пациенттердің көпшілігінде бұл құбылыс жеңіл немесе орташа түрде өтті. Клиникалық зерттеулерде жүрек айнуы 2,1% пациенттің Варгатеф препаратын қабылдауыды тоқтатуға алып келді, ал құсу 1.4% пациенттің Варгатеф препаратымен ем қабылдауын тоқтатуға алып келді.

Тиісті демалу еміне қарамастан (соның ішінде құсуға қарсы ем) симптомдар сақталса, дозаны азайту немесе емді тоқтату қажет болуы мүмкін. Емдеу азайтылған дозамен (тәулігіне екі рет 100мг) немесе толық дозамен (тәулігіне екі рет 150 мг) қайта жалғастырылуы мүмкін. Ауыр симптомдар сақталған жағдайда, Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек.

#### *Бауыр функциясы*

Бауыр функциясы орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) және ауыр (Чайлд-Пью бойынша С класы) бұзылған пациенттерді Варгатеф препаратымен емдеу зерттелмеген. Сондықтан, бұл пациенттерді Варгатеф препаратымен емдеу ұсынылмайды (4.2-бөлімді қараңыз). Жоғары эсерлер негізінде бауыр функциясы аздап бұзылған (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттерде жағымсыз құбылыстар қаупі күшеюі мүмкін. Бауыр функциясы аздап бұзылған пациенттер (Чайлд-Пью бойынша А класы) Варгатеф препаратының азайтылған дозасын қабылдауы керек (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Нинтеданибті қолданғанда, бауырдың өлімге әкелетін ауыр зақымдануын қоса алғанда, дәрімен зақымдану жағдайлары байқалды. Бауыр тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың көпшілігі емдеудің алғашқы үш айында пайда болады. Сондықтан бауыр трансминазалары мен билирубин деңгейлерін емдеу басталғанға дейін және Варгатеф препаратымен емдеудің бірінші айы ішінде зерттеу керек. Пациенттер бұдан кейін емдеудің келесі екі айы ішінде тұрақты аралықтармен және одан әрі пациент әр қаралуға келген кезде немесе клиникалық көрсеткіштерге сәйкес жүйелі түрде бақылануы тиіс.

Бауыр ферменттерінің (АЛТ, АСТ, сілтілі фосфатаза (СФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) 4.8 бөлімді қараңыз) және билирубин деңгейінің жоғарылауы көп жағдайларда дозаны азайту немесе емдеуді ұзу кезінде қайтымды болды. Трансминазалардың (АСТ немесе АЛТ) деңгейі НЖШ > 3 еселік көрсеткіштеріне дейін артатын болса, дозаны азайту немесе Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек, сондай-ақ пациентті мұқият бақылау керек. Трансминазалар бастапқы мәндерге келгенде Варгатеф препаратымен емдеуді толық дозамен (тәулігіне екі рет 150мг) жалғастыруға немесе кейін толық дозаға дейін ұлғайтылатын азайтылған дозамен (тәулігіне екі рет 100мг) жаңадан бастауға болады (4.2-бөлімді қараңыз). Бауырдың қандай да бір көрсеткішінің жоғарылауы бауырдың бұзылуының клиникалық симптомдарымен немесе белгілерімен, мысалы, сарғаюмен байланысты болса, Варгатеф препаратымен емдеуді түбегейлі тоқтату керек. Бауыр ферменттерінің деңгейі артуының балама себептерін зерттеу керек.

*Дене салмағы төмен пациенттерде (< 65 кг), әйелдерде және азиялық нәсілді пациенттерде* бауыр ферменттері деңгейінің арту қаупі жоғары болады. Нинтеданибтің әсері пациенттің жасына байланысты сызықты түрде ұлғайды, бұл да бауыр ферменттері деңгейінің арту қаупінің жоғары болуына әкелуі мүмкін (5.2-бөлімді қараңыз). Осындай қауіп факторлары бар пациенттерді мұқият бақылау ұсынылады.

#### *Бүйрек функциясы*

Нинтеданибті қолданған кезде бүйрек функциясының бұзылуы/бүйрек жеткіліксіздігі тіркелген, кейбір жағдайларда өліммен аяқталған (4.8-бөлімді қараңыз). Пациенттер нинтеданибпен емдеу кезінде бақылауда болуы тиіс, бұл ретте бүйрек функциясының бұзылуы/бүйрек жеткіліксіздігі қауіп факторлары бар пациенттерге ерекше назар аудару керек. Бүйрек функциясы бұзылған/бүйрек жеткіліксіздігі болған жағдайда емдеуді түзету қарастыру керек («Дозаны түзету» атты 4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Қан кету*

Тамырлар эндотелийінің өсу факторының рецепторларының (VEGFR) тежелуі қан кету қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін.

Қан кету қаупі белгілі пациенттер, соның ішінде қан кетуге бейімділігі тұқым қуалайтын пациенттер немесе антикоагулянттардың толық дозасын пайдалану арқылы ем алған пациенттер клиникалық зерттеулерге кіргізілген жоқ. Кейбіреуінің соңы өліммен аяқталған жеңіл және ауыр қан кетулер туралы тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланды (соның ішінде антикоагулянттарды немесе қан кетуді тудыруға қабілетті басқа препараттарды қабылдаған немесе қабылдамаған пациенттерде). Сондықтан бұл пациенттер Варгатефті күтілген пайда ықтимал қауіптен асқан жағдайда ғана қабылдауы тиіс.

#### *Артериялық тромбоэмболиялық құбылыстар*

Жуық арада миокард инфаркті немесе анамнезінде инсульт болған пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Клиникалық зерттеулерде артериялық тромбоэмболиялық құбылыстар жиі тіркелген жоқ: плацебо тобындағы 0,7% пациент және 2,5% Варгатеф қабылдаған топта, INPULSIS зерттеуінде; 0,9% плацебомен салыстырғанда Варгатефпен 0,9%, INBUILD зерттеуінде; 0,7% плацебомен салыстырғанда, Варгатефпен 0,7%, SENSECIS те. INPULSIS зерттеулерінде Варгатеф тобында пациенттердің көп пайызы (1,6%) миокард инфарктісін бастан кешірді, плацебо тобымен (0,5%) салыстырғанда, ал жүректің ишемиялық ауруын көрсететін жағымсыз реакциялар саны нинтеданиб пен плацебо топтары арасында теңестірілген. INBUILD зерттеуінде миокард инфарктісі сирек тіркелді: 0,9% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 0,9%, SENSECIS зерттеуінде плацебо тобында миокард инфарктісі сирек тіркелді (0,7%) және Варгатеф тобында тіркелмеді. Коронарлық артериялардың белгілі ауруын қоса алғанда, жүрек-қан тамыр қаупі жоғары пациенттерді емдегенде сақ болу керек. Миокардтың жедел ишемиясының белгілері мен симптомдары дамыған пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

#### *Аневризмалар және артерияның қатпарлануы*

Гипертензиясы бар немесе жоқ пациенттерде VEGF жолы тежегіштерін қолдану артериялар аневризмасының және/немесе қатпарлануының қалыптасуына ықпал етуі мүмкін. Варгатеф препаратын қолданар алдында бұл қауіп гипертензия немесе анамнезінде аневризма сияқты қауіп факторлары бар пациенттерде мұқият қаралуы тиіс.

#### *Веналық тромбоэмболия*

Клиникалық зерттеулерде нинтеданиб қабылдаған пациенттерде вена тромбоэмболиясының даму қаупінің артуы байқалмаған. Нинтеданибтің әсер ету механизміне байланысты пациенттерде тромбоэмболиялық оқиғалардың қаупі жоғары болуы мүмкін.

#### *Асқазан-ішек жолының перфорациялары*

Клиникалық зерттеулерде асқазан-ішек перфорациялары бар пациенттер жиілігі екі емдеу тобында да 0,3% дейінгі құрады. Нинтеданибтің әсер ету механизміне байланысты пациенттерде асқазан-ішек перфорацияларының қаупі жоғары болуы мүмкін. Кейбіреуі өліммен аяқталған асқазан-ішек перфорациялары тіркеуден кейінгі кезеңде тіркелген. Құрсақ қуысында ота жасау алдындағы, пептикалық ойық жара, дивертикулез ауруы тарихының алдындағы пациенттерді емдеу немесе бірізгілде кортикостероидтарды немесе қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (КҚСЕП)

қабылдау кезінде ерекше сақтық танытқан жөн. Варгатеф препаратымен емдеуді құрсақ қуысында ота жасалғаннан кемінде 4 апта өткеннен кейін бастау керек. Асқазан-ішек жолының перфорациялары дамып келе жатқан пациенттерде Варгатеф препаратымен емдеуді түбегейлі тоқтату керек.

#### *Гипертензия*

Варгатеф препаратын қабылдау артериалық қысымды жоғарылатуы мүмкін. Жүйелі артериялық қысымды қайта-қайта және клиникалық көрсеткіштер бойынша өлшеу керек.

#### *Өкпе гипертензиясы*

Варгатеф препаратын өкпе гипертензиясы бар пациенттерде қолдану туралы мәліметтер шектеулі. Өкпенің айтарлықтай гипертензиясы бар пациенттер (жүрек индексі  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>, парентеральды простенол/трепостинол немесе ауыр оң жақ қарыншаның жеткіліксіздігі) INBULD және SENCISIS зерттеулерінен шығарыды.

Варгатеф препаратын ауыр өкпе гипертензиясы бар пациенттерге тағайындауға болмайды. Жеңіл және орташа деңгейдегі гипертензиясы бар пациенттерді мұқият бақылау ұсынылады.

#### *Жарақат жазылуының бұзылуы*

Клиникалық зерттеулерде жарақат жазылуының нашарлау жиілігінің артуы байқалмаған. Әсер ету механизмінің негізінде нинтеданиб жарақаттың жазылуын нашарлатуы мүмкін. Нинтеданибтің жарақаттың жазылуына ықпал етуіне арнайы зерттеу жүргізілген жоқ. Сондықтан жарақаттың дұрыс жазылуын клиникалық тұрғыдан бағалау негізінде ғана Варгатеф препаратымен емдеуді бастау немесе ота жасауға байланысты үзіліс жасағаннан кейін қайта жалғастыру керек.

#### *Пирфенидонмен бірге енгізу*

Нинтеданиб пен пирфенидон бір уақытта қолданылған емді ИӨФ бар пациенттердің қатысуымен фармакокинетиканы арнайы зерттеу барысында зерттеді. Осы нәтижелердің негізінде нинтеданиб пен пирфенидонды бірге қолданғанда олардың арасындағы елеулі фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттесудің ешқандай дәлелдері жоқ (5.2-бөлімді қараңыз). Екі дәрілік препараттың қауіпсіздік профильдерінің ұқсастығын ескере отырып, асқазан-ішек жолы мен бауыр тарапынан болатын жағымсыз құбылыстарды қоса алғанда, ұқсас жағымсыз реакцияларды күтуге болады. Пирфенидонмен бірге емдеу үшін олардың пайдасы мен қауіпінің арақатынасы зерттелмеген.

#### *QT аралығына әсері*

Нинтеданибтің клиникалық зерттеулері бағдарламасында QT аралығының ұзаруы байқалған жоқ (5.1-бөлім). Кейбір басқа тирозинкиназа тежегіштері QT аралығына әсер ететіні белгілі болғандықтан, нинтеданибті пациенттерге енгізу кезінде сақ болу керек, себебі оларда QT аралығының ұзаруы дамуы мүмкін.

#### *Аллергиялық реакция*

Соя негізіндегі азық-түлік өнімдері аллергиялық реакцияларды, соның ішінде сояға аллергиясы бар адамдарда ауыр анафилаксия тудыратыны белгілі. Жержаңғақ нәруызына аллергиясы бар пациенттер соядан жасалған препаратқа ауыр реакциясының туындау қаупі жоғары топта болады.

***Ересектердегі доцетакселмен біріктірілімдегі бірінші желідегі химиотерапиядан кейінгі жергілікті таралған, метастаздық немесе жергілікті қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (аденокарцинома) (ҰЖЕӨӨ)***

#### *Асқазан-ішек бұзылулары*

Диарея асқазан-ішек жолдарының ең жиі кездескен жағымсыз реакциясы болды және доцетакселді қабылдаумен тығыз байланысты болды (4.8-бөлімді қараңыз). LUME-Lung 1 клиникалық зерттеуінде (5.1-бөлімді қараңыз) пациенттердің көпшілігінде жеңіл немесе орташа диарея болған.

Нинтеданибті тіркеуден кейінгі кезеңде қабылдағанда сусыздануға және электролиттік



баланстың бұзылуына әкелетін диареяның ауыр жағдайлары туралы хабарланды. Диареяның алғашқы белгілері байқалған бойда дұрыс гидратация және лоперамид сияқты диареяға қарсы дәрілік заттарды қабылдау арқылы емдеу керек, сондай-ақ Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтата тұру, емдеу дозасын азайту немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2-бөлімді қараңыз).

Жеңіл және орташа түрдегі жүрек айнуы мен құсу жиі тіркелетін асқазан-ішек жолдарының жағымсыз реакциялары болған (4.8-бөлімді қараңыз). Тиісті демеуші емге қарамастан, Варгатеф препаратымен емдеуді үзу, дозаны азайту немесе тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2-бөлімді қараңыз). Жүректің айнуы және құсуға қарсы демеу еміне құсуға қарсы қасиеттері бар дәрілік заттар, мысалы, глюкокортикоидтар, антигистаминдер немесе 5-НТЗ рецепторының антагонистері және дұрыс гидратация кіруі мүмкін.

Сусызданған кезде электролиттер мен сұйықтықтарды енгізу қажет болады. Тиісті асқазан-ішек жағымсыз реакциялары пайда болған кезде плазмадағы электролиттер деңгейіне мониторинг жүргізу қажет. Варгатеф препаратымен емдеуді үзу, дозаны азайту немесе тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Нейтропения және сепсис*

Варгатеф препаратын доцетакселмен бірге қабылдаған пациенттерде нейтропенияның СТСАЕ градация бойынша жоғары жиілігі байқалған:  $\geq 3$  тек доцетакселмен емдеумен салыстырғанда.

Сепсис немесе фебрильді нейтропения сияқты асқынулар байқалған. Емдеу барысында, көбінесе доцетакселмен бірге емдеген кезде жалпы қан талдауының көрсеткіштерін қадағалау керек. Нинтеданибті доцетакселмен бірге қабылдайтын пациенттерде емнің әрбір циклінің басында және ем жүргізілген тұсында және осы құраманы қабылдаудың соңғы циклінен кейін клиникалық көрсеткіштер бойынша жалпы қан талдауын жиі жүргізіп тұру керек.

#### *Бауыр функциясы*

Жоғары эсер негізінде бауыр функциясы аздап бұзылған (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттерде жағымсыз реакциялар қауіп күшеюі мүмкін (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Қауіпсіздік бойынша шектеулі деректер гепатоцеллюлярлы карциномасы бар және бауыр функциясы орташа бұзылған 9 пациенттен алынды (Чайлд-Пью бойынша В класы). Бұл пациенттерде қауіпсіздік тұрғысынан қарастырылмаған нәтижелер тіркелмегенімен, бауыр функциясы орташа бұзылған пациенттерді емдеу бойынша ұсыныстарға қолдау жасау үшін деректер жеткіліксіз. Нинтеданибтің тиімділігі бауыр функциясы орташа бұзылған пациенттерде (Чайльд-Пью бойынша В класы) зерттелген жоқ. Бауыр функциясы елеулі бұзылған (Чайльд-Пью бойынша С класы) пациенттерде нинтеданибтің қауіпсіздігі, тиімділігі және фармакокинетикасы зерттелмеген. Сондықтан осы пациенттерді Варгатеф препаратымен емдеу ұсынылмайды (4.2-бөлімді қараңыз).

Нинтеданибті қолданғанда, бауырдың өлімге әкелетін ауыр зақымдануын қоса алғанда, бауырдың дәрімен зақымдану жағдайлары байқалды. Бауыр ферменттерінің (АЛТ, АСТ, СФ, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)) және билирубин деңгейінің жоғарылауы көп жағдайларда дозаны азайту немесе емдеуді үзу кезінде қайтымды болды.

Трансаминазалар, СФ және билирубин деңгейлерін Варгатеф + доцетаксел құрама емдеуін бастамай тұрып зерттеу керек. Клиникалық көрсеткіштер бойынша немесе емдеу кезінде жүйелі түрде, яғни әрбір емдеу циклінің басында доцетакселмен біріктіру кезеңінде және егер Варгатеф препаратын қабылдау доцетаксел тоқтатылғаннан кейін монотерапия түрінде жалғасса, ай сайын мәндерге мониторинг жүргізу керек.

Бауыр ферменттерінің деңгейі жоғарылағаны анықталған кезде Варгатеф препаратымен емдеуді үзу, дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін (4.2-бөлімді қараңыз). Бауыр ферменттерінің деңгейі жоғарылауының балама себептерін зерттеу және қажет болған жағдайда тиісті шаралар қабылдау керек. Бауыр көрсеткіштерінде

ерекше өзгерулер болған жағдайда (АСТ/АЛТ > 3 x НЖШ; жалпы билирубин  $\geq$  2 x НЖШ және СФ <2 x НЖШ) Варгатеф препаратымен емдеуді тоқтату керек. Балама себебі анықталмаса, Варгатеф препаратын қабылдауды түбегейлі тоқтату керек (4.2-бөлімді қараңыз).

*Дене салмағы төмен пациенттерде (< 65 кг), әйелдерде және азиялық нәсілді пациенттерде* бауыр ферменттері деңгейінің арту қаупі жоғары болған. Нинтеданибтің экспозициясы пациенттің жасына байланысты сызықты түрде ұлғайды, бұл да бауыр ферменттері деңгейінің арту қаупінің жоғары болуына әкелуі мүмкін (5.2-бөлімді қараңыз). Осындай қауіп факторлары бар пациенттерді мұқият бақылау қажет болады.

#### *Бүйрек функциясы*

Нинтеданибті қолданғанда бүйрек функциясының бұзылуы/бүйрек жеткіліксіздігі тіркелген, кейбір жағдайларда өлім жағдайы орын алған (4.8-бөлімді қараңыз). Пациенттер нинтеданибпен емдеу кезінде бақылауда болуы тиіс, бұл ретте бүйрек функциясының бұзылуы/бүйрек жеткіліксіздігі қауіп факторлары бар пациенттерге ерекше назар аудару керек. Бүйрек функциясы бұзылған/бүйрек жеткіліксіздігі болған жағдайда емдеуге түзету енгізу қажеттілігін қарастыру керек («Дозаны түзету» атты 4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Қан кету*

VEGFR тежелуі (тамырлар эндотелийінің өсу факторының рецепторы) қан кету қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Варгатеф препаратының клиникалық зерттеулерінде (LUME-Lung 1; 5.1-бөлім) екі эксперименттік топтағы қан кету жиілігі салыстырмалы болды (4.8-бөлімді қараңыз). Жеңіл немесе орташа мұрыннан қан кету – қан кетудің ең жиі түрі. Өлімге әкелген қан кетудің көпшілігі ісіктерге байланысты болды. Респираторлық немесе өлімге әкелетін қан кету немесе миішілік қан кету теңгерімсіздігі туралы хабарламалар болған жоқ. Жуырда өкпесінде қан кету болған пациенттер (> 2,5 мл қан), сондай-ақ ірі қан тамырларының жергілікті инвазиясының рентгендік куәліктері немесе қуыс немесе некроздық ісіктердің рентгендік куәліктерімен орталық оқшауландырылған ісіктері бар пациенттер клиникалық зерттеулерден алынып тасталды. Сондықтан бұл пациенттерді Варгатефпен емдеуге болмайды.

Кейбіреулері өлімге ұшыраған ауыр емес және ауыр қан кету жағдайлары туралы тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланған (соның ішінде антикоагулянттарды немесе қан кетуді тудыруға қабілетті басқа препараттарды алған немесе алмаған пациенттерде; клиникалық зерттеулер деректері үшін төменде «Терапиялық антикоагуляция» бөлімін қараңыз).

Қан кеткен жағдайда дозаны түзету, клиникалық бағалау негізінде емдеуді тоқтата тұру немесе мүлдем тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек (4.2-бөлімді қараңыз). Тіркеуден кейінгі кезеңде қан кету жағдайлары асқазан-ішек жолдарының, тыныс алу және орталық жүйке жүйесінің мүшелерін қамтиды, бірақ олармен шектелмейді, сонымен бірге тыныс алу жүйесі мүшелерінде қан кету жиі кездеседі.

#### *Терапиялық антикоагуляция*

Қан кетуге бейімділігі тұқым қуалайтын пациенттер бойынша немесе Варгатеф препаратымен емдеу басталғанға дейін антикоагулянттардың толық дозаларын қолданып ем қабылдаған пациенттер бойынша клиникалық зерттеулердің қолжетімді деректері жоқ (тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесін жоғарыдағы «Қан құйылу» бөлімінен қараңыз). Молекулалық гепариннің немесе ацетилсалицил қышқылының кіші дозаларын қолдана отырып, ұзақ мерзім ем қабылдаған пациенттерде қан кету жиілігінің артуы байқалмаған.

Емдеу кезінде тромбозмболиялық құбылыстар дамыған және антикоагулянттық ем қажет болған пациенттерге Варгатеф препаратын қабылдауды жалғастыруға рұқсат етілді және оларда қан кету жиілігінің артқаны байқалмады. Варфарин немесе фенпрокумон сияқты ілеспе антикоагулянттарды қабылдаған пациенттерге протромбин

уақыты, қан кетудің халықаралық нормаланған арақатынасының (ХНК) және клиникалық көріністерінің өзгерістері бойынша үнемі мониторинг жүргізілуі тиіс.

#### Бас миына метастаздар

##### *Бас миына тұрақты метастаздар*

Варгатеф препаратымен емдеуді бастағанға дейін  $\geq 4$  апта бойы тұрақты болған бас миына метастаздарды алдын ала дұрыс ем қабылдаған пациенттерде церебральді қан кету жиілігінің артуы байқалмаған. Дегенмен, мұндай пациенттердің церебральді қан кету белгілері мен симптомдары мұқият бақылануы тиіс.

##### *Бас миына белсенді метастаздар*

Мида белсенді метастаздар бар пациенттер клиникалық зерттеулерден алынып тасталды және оларға Варгатеф препаратымен емдеуді ұсынбаған жөн.

##### *Веналық тромбоэмболия*

Варгатеф препаратымен емделуші пациенттерде веналық тромбоэмболия, соның ішінде өкпе эмболиясы және терең веналардың тромбозының даму қаупі жоғары болады. Пациенттердің тромбоэмболиялық жағдайлары мұқият қадағалануы тиіс. Әсіресе тромбоэмболиялық жағдайға байланысты қосымша қауіп факторлары бар пациенттерде қолданғанда ерекше сақ болу керек. Өмірге қауіпті веналық тромбоэмболиялық реакциялары бар пациенттер Варгатеф препаратын қабылдауды тоқтатуы керек.

##### *Артериялық тромбоэмболиялық құбылыстар*

Артериялық тромбоэмболиялық құбылыстар жиілігі 1199.13 (LUME-Lung 1) зерттеуінің 3 фазасының екі тобы арасында салыстырмалы болды. Жуық арада миокард инфарктін немесе анамнезінде инсульт алған пациенттер зерттеуден шығарылды. Дегенмен, артериялық тромбоэмболия құбылыстары жиілігінің артуы монотерапия ретінде нинтеданибпен емдеу кезінде өкпенің идиопатиялық фиброзы (ИӨФ) бар пациенттерде байқалған. Коронарлық артериялардың белгілі ауруларын қоса алғанда, жүрек-тамыр қаупі жоғары пациенттерді емдегенде сақ болу керек. Миокардтың жедел ишемиясының белгілері мен симптомдары дамыған пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

##### *Асқазан-ішек жолының перфорациялары*

Клиникалық зерттеуде асқазан-ішек перфорациясының кездесу жиілігі экспериментті топтар арасында салыстырмалы болды. Алайда Варгатеф препаратының әсер ету механизмі негізінде пациенттерде асқазан-ішек перфорациясының қаупі жоғары болуы мүмкін. Тіркеуден кейінгі кезеңде бір бөлігі өліммен аяқталған асқазан-ішек перфорациясы жағдайлары тіркелген. Құрсақ қуысында ота жасауға дейінгі немесе жыныс органының жуық арадағы перфорациясы бар пациенттерді емдеуде ерекше сақ болу керек. Сондықтан Варгатеф препаратымен емдеуді құрсақ қуысында ота жасалғаннан кейін кемінде 4 аптадан соң бастау керек. Асқазан-ішек жолының перфорациялары дамып келе жатқан пациенттерде Варгатеф препаратымен емдеуді түбегейлі тоқтату керек.

##### *Жарақат жазылуының бұзылуы*

Әсер ету механизмінің негізінде нинтеданиб жарақаттың жазылуын нашарлатуы мүмкін. LUME-Ling 1 зерттеуінде жарақат жазылудың асқыну жиілігінің артуы байқалмаған. Нинтеданибтің жарақат жазылуының ықпал етуіне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Сондықтан жарақаттың дұрыс жазылуын тек клиникалық тұрғыдан бағалау негізінде ғана Варгатеф препаратымен емдеуді бастау немесе ота жасауға байланысты үзіліс жасағаннан кейін қайта жалғастыру керек.

##### *QT аралығына әсері*

Нинтеданибтің клиникалық зерттеулері бағдарламасында QT аралығының ұзару дәлелдері байқалған жоқ (5.1-бөлімді қараңыз). Кейбір басқа тирозинкиназа тежегіштері QT аралығына әсер ететіні белгілі болғандықтан, нинтеданибті пациенттерге енгізу кезінде сақ болу керек, себебі оларда QT аралығының ұзаруы дамуы мүмкін.

#### *Аллергиялық реакция*

Соя негізіндегі азық-түлік өнімдері аллергиялық реакцияларды, соның ішінде сояға аллергиясы бар адамдарда ауыр анафилаксия тудыратыны белгілі. Жержаңғақ ақуызына аллергиясы бар пациенттер соядан жасалған препаратқа ауыр реакциясының туындау қаупі жоғары топта болады.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

1199.13 (LUME-Lung 1) зерттеуінде ауыр жағымсыз құбылыстардың аса жоғары жиілігі нинтеданиб + доцетаксел алған дене салмағы  $\geq 50$  кг пациенттермен салыстырғанда дене салмағы 50 кг кем пациенттерде байқалды; алайда дене салмағы 50 кг кем пациенттер саны аз болды. Сондықтан дене салмағы  $<50$  кг пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу керек.

### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

#### *P-глицопротеин (P-gp)*

Нинтеданиб – P-gp субстраты (5.2-бөлімді қараңыз). Күшті P-gp тежегіші кетоконазолмен бірге енгізу нинтеданибтің әсерін 1,61 есе ҚАА негізінде (фармакокинетикалық қисық асты ауданы) және 1,83 есе  $C_{max}$  негізінде арттыратыны көрсетілген. P-gp күшті индукторы рифампицинмен дәрі аралық өзара әрекеттесуді зерттеуде нинтеданибтің әсері, тек нинтеданибтің өзін ғана енгізгенмен салыстырғанда, рифампицинмен бірге қабылдау кезінде ҚАА негізінде 50,3 %-ға және  $C_{max}$  негізінде 60,3 %-ға төмендеген. Варгатеф препаратымен бірге қабылдағанда күшті P-gp тежегіштері (мысалы, кетоконазол, эритромицин немесе циклоспорин) нинтеданибтің әсерін арттыруы мүмкін. Мұндай жағдайларда пациенттерге нинтеданибтің жағуын мұқият бақылау керек. Жанама реакцияларды емдеу Варгатеф препаратымен емдеуді үзуді, дозаны азайтуды немесе емдеуді тоқтатуды қажет етуі мүмкін (4.2-бөлімді қараңыз).

Күшті P-gp индукторлары (мысалы, рифампицин, карбамазепин, фенитоин және кәдімгі шайқурай) нинтеданибтің әсерін төмендетуі мүмкін. P-gp индукция әлеуеті жоқ немесе минималды болатын балама ілеспе дәрілік затты таңдауды қарастыру керек.

#### *Цитохром ферменттері (CYP)*

Нинтеданиб CYP-жолы бойынша аз дәрежеде ғана биотрансформацияға ұшырайды. Клиникаға дейінгі зерттеулерде нинтеданиб және оның VIBF 1202 еркін қышқыл метаболиті және VIBF 1202 глюкуроиді сияқты метаболиттері CYP-ферменттерді тежемеді және ынталандырмады (5.2-бөлімді қараңыз). Сондықтан CYP-метаболизм негізіндегі нинтеданибпен дәрі аралық өзара әрекеттесу ықтималдығы төмен деп саналады.

#### *Басқа дәрілік заттармен бірге қолдану*

Нинтеданибтің гормондық контрацептивтермен өзара әрекеттесу мүмкіндігі зерттелмеген.

Нинтеданибті бозентанмен бірге қолдану нинтеданибтің фармакокинетикасына әсерін тигізген жоқ (5.2-бөлімді қараңыз).

### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

#### *Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер/контрацепция*

Нинтеданиб жатырдағы балаға зиянды әсер етуі мүмкін (5.3-бөлімді қараңыз). Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер Варгатеф препаратымен емдеу кезінде жүктіліктен сақтанып жүруі керек. Оларға Варгатеф препаратының дозасын қабылдау уақытында және одан кейін кем дегенде 3 ай ішінде тиімділігі жоғары контрацепция әдістерін пайдалануды ұсыну керек. Қазіргі кезде нинтеданибтің гормональді контрацептивтердің тиімділігін төмендететі ме, белгісіз, сондықтан гормональді контрацептивтер пайдаланатын әйелдер тосқауыл болатын әдістерді қосу керек.

### *Жүктілік*

Жүкті әйелдердің Варгатеф препаратын қолдануы туралы ақпарат жоқ, алайда жануарларға жасалған клиникаға дейінгі зерттеулер осы белсенді заттың репродуктивтілік уыттылығын көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз). Нинтеданиб адам жатырындағы балаға зиян келтіретін болғандықтан, оны жүктілік кезінде пайдалануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз), ал Варгатеф препаратымен емді бастағанға дейін және емделу кезінде жүктілік тестін жасау керек.

Пациент әйелдер Варгатеф препаратымен емдеу кезінде жүктілі жағдайы орын алса өзінің дәрігеріне немесе фармацевтке хабарлау керек.

Пациент әйелдер Варгатеф препаратын қабылдап жүргенде жүкті болып қалса, емдеуді тоқтату керек, ал оған жатырдағы балаға қаншалықты зиян екенін хабарлау керек.

### *Бала емізу*

Нинтеданибтің және оның метаболиттерінің емшек сүтіне экскрециясы туралы ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі зерттеулер нинтеданибтің және оның метаболиттерінің аз мөлшері (енгізілетін дозаның  $< 0,5\%$ ) егеуқұйрықтардың сүтіне бөлінгенін көрсетті. Нәрестелер/сәбилер үшін қауіпті болу ықтималдығын жоққа шығаруға болмайды. Варгатеф препаратымен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

### *Фертильділік*

Клиникаға дейінгі зерттеулер негізінде аталық ұрықтылықты бұзу дәлелдері тіркелген жоқ (5.3-бөлімді қараңыз). Субсозылмалы және созылмалы уыттылық зерттеулеріне сәйкес, адамдар үшін ұсынылған ең жоғары дозамен (АҰЖД) теңдестірілетін және тәулігіне екі рет 150 мг құрайтын жүйелі әсер ету кезінде аналық егеуқұйрықтардың репродуктивтік қабілетін бұзғаны туралы дәлелдер жоқ (5.3-бөлімді қараңыз).

## **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Варгатеф препараты көлік құралдары мен механизмдерін басқаруға елеусіз етеді. Пациенттер Варгатеф препаратымен емделу кезінде көлік жүргізгенде немесе механизмді басқарғанда өте сақ болуы керек.

## **4.8 Жағымсыз реакциялар**

*Ересектердегі идиопатиялық өкпе фиброзы (идиопатиялық фиброздаушы альвеолит) (ИӨФ)*

*Ересектердегі өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды аурулары (ӨИА)*

*Ересектердегі жүйелі склероз/склеродермиядан салдарынан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары*

*Қауіпсіздік профилінің түйіндемесі*

Клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі зерттеулерде нинтеданибті пайдалануға байланысты жиі тіркелетін жағымсыз реакциялар диарея, жүрек айнуы және құсу, іштің ауруы, тәбеттің төмендеуі, салмақ төмендеуі және бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы болды.

Таңдалуы жағымсыз реакциялардың сипаттамаларын 4.4-бөлімнен қараңыз.

*Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі*

3-кестеде MedDRA жүйелік-мүшелік жіктемесі (SOC) және кездесетін жиілік санаттары бойынша жағымсыз реакциялар туралы жиынтық ақпарат келесі шартты анықтамаларды пайдаланып, берілген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ге дейін); жиі емес ( $\geq 1/1000$ -ден  $< 1/100$ -ге дейін); сирек ( $\geq 1/10000$ -ден  $< 1/1000$ -ге дейін); өте сирек ( $< 1/10000$ ); белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

## **3-кесте. Жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі**

	Кездесетін жиілігі		
<b>Мүшелер жүйесінің класы</b>	<b>Идиопатиялық өкпе фиброзы</b>	<b>Үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброзды ИӨА</b>	<b>Жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары</b>
Ұтымды термин			
<i>Қанның және лимфа жүйесінің бұзылуы</i>			
Тромбоцитопения	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес
<i>Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы</i>			
Салмақтың азаюы	Жиі	Жиі	Жиі
Тәбеттің төмендеуі	Жиі	Өте жиі	Жиі
Сусыздану	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
<i>Жүрек тарапынан болатын бұзылулар</i>			
Миокард инфаркты	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
<i>Тамырлардың бұзылуы</i>			
Қан кету	Жиі	Жиі	Жиі
Гипертония	Жиі емес	Жиі	Жиі
Аневризма және артерияның қатпарлануы	Белгісіз	Белгісіз	Белгісіз
<i>Асқазан-ішек бұзылулары</i>			
Диарея	Өте жиі	Өте жиі	Өте жиі
Жүрек айну	Өте жиі	Өте жиі	Өте жиі
Іш аумағының ауыруы	Өте жиі	Өте жиі	Өте жиі
Құсу	Жиі	Өте жиі	Өте жиі
Панкреатит	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
Колит	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес
<i>Бауыр мен өт жолдары тарапынан болатын бұзылулар</i>			
Бауырдың дәрілерден зақымдалуы	Жиі емес	Жиі	Жиі емес
Бауыр энзимдері деңгейінің артуы	Өте жиі	Өте жиі	Өте жиі
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің артуы	Жиі	Өте жиі	Жиі
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) деңгейінің артуы	Жиі	Жиі	Жиі
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) деңгейінің артуы	Жиі	Жиі	Жиі
Гипербилирубинемия	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
Қандағы сілтілі фосфатаза (СФ) деңгейінің артуы	Жиі емес	Жиі	Жиі
<i>Тері мен тері асты тіндері тарапынан болатын бұзылулары</i>			
Бөртпе	Жиі	Жиі	Жиі емес
Қышыну,	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес
Алопеция	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
<i>Бүйрек пен зәр шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар</i>			
Бүйрек жеткіліксіздігі)	Белгісіз	Жиі емес	Жиі емес
<i>Жүйке жүйесінің бұзылулары</i>			

Мүшелер жүйесінің класы	Кездесетін жиілігі		
	<i>Идиопатиялық өкпе фиброзы</i>	<i>Үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброзды ИӨА</i>	<i>Жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары</i>
Ұтымды термин			
Бас ауыруы	Жиі	Жиі	Жиі

### **Таңдаулы жағымсыз реакциялардың сипаттамасы**

#### *Диарея*

Клиникалық зерттеулерде (5.1 бөлімді қараңыз) диарея асқазан-ішек жолдарының ең жиі кездесетін жағымсыз реакция болды. Пациенттердің көбінде диарея қарқыны жеңілден орташаға дейінгі аумақта болды.

Іші өткен пациенттердің үштен екісінен көбі бірінші жағдай алғашқы үш ай емдеу кезінде байқалғаны туралы хабарлаған. Пациенттердің басым көпшілігінде бұл құбылыстарды диареяға қарсы заттарды қолданып, дозаны азайтып немесе емді уақытша тоқтатып емдеді (4.4-бөлімді қараңыз).

Клиникалық зерттеулер кезінде тіркелген диарея жағдайларының шолуы 4 кестеде берілген

#### **4 кесте: 52 аптадан асқан клиникалық зерттеулердегі диарея**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Плацебо	Варгатеф	Плацебо	Варгатеф	Плацебо	Варгатеф
Диарея	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Жедел диарея	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Варгатеф дозасын төмендетуге жеткізген диарея	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Варгатеф көмегімен емдеуді тоқтатуға жеткізген диарея	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

#### *Бауыр ферменттері деңгейінің артуы*

INPULSIS зерттеуінде бауыр ферменттері деңгейінің артуы (4.4-бөлімді қараңыз), сәйкесінше плацебо және Варгатеф қабылдаған 2,6% пациенттермен салыстырғанда, 13,6% пациентте тіркелді. INBUILD зерттеуінде бауыр ферменттері деңгейінің артуы сәйкесінше плацебо және Варгатеф қабылдаған 5,7% пациенттермен салыстырғанда 22,6% пациенттерде тіркелді. SENSCIS зерттеуінде бауыр ферменттері деңгейінің артуы сәйкесінше плацебо және Варгатеф қабылдаған 3,1% пациенттермен салыстырғанда 13,2% пациенттерде байқалды. Бауыр ферменттерінің артуы қайтымды болды және клиникалық айқындалған бауыр ауыруына байланысты емес болды. Арнайы халық топтары үшін, диарея және бауыр ферменттері деңгейінің артқан жағдайында ұсынылған шараларлар мен дозаны түзету туралы қосымша ақпараттар алу үшін 4.4 және 4.2-бөлімдерді қараңыз.

### Қан кету

Клиникалық зерттеулерде қан кету Варгатеф тобындағы пациенттерде жиілеу немесе емдеу топтары арасында салыстырмалы болды (INPULSIS зерттеуінде 7,8% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 10,3%; INBUILD зерттеуінде 12,7% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 11,1%; SENCIS зерттеуінде 8,3% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 11,1%). Ең жиі тіркелгені жеңіл түрде мұрыннан қан кету. Ауыр қан кетулер емдеудің 2 тобында да сирек болды (1,4% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 1,3% INPULSIS-те; 1,5% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 0,9% INBUILD-те; 0,7% плацебомен салыстырғанда Варгатеф 1,4% SENCIS-те).

Тіркеуден кейінгі кезеңдегі қан кету жағдайлары, басқалардан бөлек, жиілігі асқазан-ішек жүйесінде басымды, асқазан-ішек, респираторлық және орталық жүйке жүйесінің мүшелерін қамтиды (4.4 бөлімін қараңыз)

**Ересектердегі доцетакселмен біріктірілімдегі бірінші желідегі химиотерапиядан кейінгі жергілікті таралған, метастаздық немесе жергілікті қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (аденокарцинома) (ҰЖЕӨӨ)**

### Қауіпсіздік профилінің түйіндемесі

Төменде бөлімдерде келтірілген қауіпсіздік жөніндегі деректер жергілікті таралған, метастатикалық немесе қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ҰЖЕӨӨ) бар пациенттерде бірінші тізбекті химиялық терапия алғаннан кейін нинтеданиб + доцетакселмен және плацебо + доцетакселмен емді салыстыратын 1199.13 (LUME-Lung 1) 3-фазасының жаһандық қос жасырын рандомизацияланған негізгі зерттеуіне негізделген және тіркеуден кейінгі кезең ішінде алынған деректер негізінде алынған. Нинтеданибке тән жиі тіркелетін жағымсыз реакциялар диарея, бауыр ферменттерінің (АЛТ және АСТ) жоғары көрсеткіштері және құсу болды.

Таңдалуы жағымсыз реакциялардың сипаттамаларын 4.4-бөлімнен қараңыз. LUME-Lung 1 зерттеуінде қаралған таңдалуы жағымсыз реакциялар туралы ақпарат төменде берілген.

### Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

5-кестеде MedDRA жүйелік-мүшелік жіктелімі (SOC) және жиілік санаттары бойынша аденокарциномалы гистологияның NSCLC-ісіктері (N = 320) бар пациенттердің LUME-Lung 1 негізгі зерттеуінде немесе тіркеуден кейінгі кезеңдегі деректер негізінде тіркелген жағымсыз реакциялар туралы жиынтық ақпарат берілген. Жиілік санаттары мынадай белгіленген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ге дейін), жиі емес ( $> 1/1000$ -ден  $< 1/100$ -ге дейін); сирек ( $\geq 1/10000$ -ден  $< 1/1000$ -ге дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), жиілік белгісіз (қолжетімді деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Жиілік бойынша топтастырылған әр секция ішінде жанама реакциялар ауырлығының кемуіне қарай көрсетілген.

### 5-кесте. Жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

Жүйелік-мүшелік тобы	Өте жиі ( $\geq 1/10$ )	Жиі ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Жиі емес ( $\geq 1/1000 < 1/100$ )	Белгісіз
Инфекциялар және инвазиялар		фебрильді нейтропения, абсцестер, сепсис		
Қанның және лимфа жүйесінің бұзылуы	нейтропения (фебрильді нейтропенины қоса)	тромбоцитопени я		



Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы	тәбеттің төмендеуі, электролиттік теңгерілімнің бұзылуы	сусыздану, дене салмағының төмендеуі		
Жүйке жүйесінің бұзылулары	перифериялық нейропатия			
Жүрек тарапынан болатын бұзылулар			миокард инфаркты	
Тамыр бұзылулары	қан кету <sup>1)</sup>	веналық тромбоэмболия <sup>3)</sup> , гипертензия		
Асқазан-ішек жолдарының бұзылуы	диарея, құсу, жүрек айну, іштің ауыруы		перфорациялар <sup>1)</sup> панкреатит <sup>2)</sup>	колиттер
Бауыр мен өт жолдарының бұзылуы	қандағы аланинаминотрансфераза деңгейінің артуы (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің артуы, сілті фосфатазасының деңгейлерінің артуы (СФ)	гипербилирубинемия, гамма-глутарилтрансфераза (ГГТ) деңгейінің артуы	<u>бауырдың дәрілерден зақымдалуы</u>	
Тері және тері асты тіндерінің бұзылулары	мукозит (соның ішінде стоматит), бөртпе	қышыну		
Бүйрек пен зәр шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар			бүйрек жеткіліксіздігі	

<sup>1)</sup> Клиникалық зерттеулерде плацебо + доцетакселмен салыстырғанда доцетаксел + нинтеданиб алған емделушілерде жиілік жоғарыламаған.

<sup>2)</sup> Панкреатит ИӨФ және ҰЖЕӨО емдеу үшін нинтеданиб қабылдаған пациенттерде тіркелген. Осы құбылыстардың көпшілігі ИӨФ-тен емделген бар пациенттерде тіркелген.

<sup>3)</sup> Өкпе эмболиясы жағдайлары туралы хабарланған

## Таңдаулы жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

### Диарея

Диарея нинтеданиб тобындағы аденокарциномасы бар 43,4% ( $\geq 3$  дәреже: 6,3%) пациентте болған. Жағымсыз реакциялардың көбі доцетаксел қабылдаумен уақытша тікелей байланыста туындаған. Пациенттердің көпшілігі емді тоқтатқаннан, диареяға қарсы ем қабылдағаннан және нинтеданиб дозасын азайтқаннан кейін диареядан

жазылған. Диарея кезінде ұсынылған шаралар мен дозаны түзетуді 4.4 және 4.2-бөлімдерінен қараңыз.

#### *Бауыр ферменттерінің артуы және гипербилирубинемия*

Бауырға қатысты жағымсыз реакциялар нинтеданибпен емделген пациенттердің 42,8%-да туындады. Шамамен осы пациенттердің үштен бір бөлігінде бауырға байланысты ауырлық деңгейі  $\geq 3$  жағымсыз реакциялар болған. Бауыр көрсеткіштері жоғары болған пациенттерде дозаны сатылай азайту схемасын қолдану дұрыс болған және емдеуді тоқтату тек 2,2% пациент үшін қажет болды. Пациенттердің көпшілігінде бауыр көрсеткіштерінің жоғарылауы қайтымды болды. Арнайы халық топтары, ұсынылған шаралар мен бауыр ферменттері және билирубин деңгейі артқан кезде дозаны түзету туралы ақпаратты 4.4 және 4.2-бөлімдерден қараңыз.

#### *Нейтропения, фебрильді нейтропения және сепсис*

Сепсис және фебрильді нейтропения туралы нейтропенияның кейінгі асқынулары ретінде хабарланды. Плацебомен салыстырғанда нинтеданибпен емдеу кезінде сепсистің (1,3%) және фебрильді нейтропенияның (7,5%) жиілігі артты. Емдеу кезінде, әсіресе доцетакселмен біріктіріп емдеу кезінде пациенттің жалпы қан талдауының көрсеткіштерін бақылау маңызды (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Қан кету*

Кейбіреуінің соңы өліммен аяқталған жеңіл және ауыр қан кету жағдайлары туралы тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланды, соның ішінде антикоагулянттарды немесе қан кетуді тудыруға қабілетті басқа препараттарды алған немесе алмаған пациенттерде болған. Тіркеуден кейінгі кезеңде қан кету жағдайлары асқазан-ішек жолдарының, тыныс алу және орталық жүйке жүйесінің мүшелерін қамтиды, бірақ олармен шектелмейді, сонымен бірге тыныс алу жүйесі мүшелерінде қан кету жиі кездеседі (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Перфорациялар*

Нинтеданиб алып жатқан пациенттерде әсер ету механизмін ескере отырып, күтілгендей перфорациялар пайда болуы мүмкін. Алайда асқазан-ішек перфорациялары бар пациенттердің кездесу жиілігі төмен болды.

#### *Перифериялық нейропатия*

Оған қоса, доцетакселмен емдеу кезінде перифериялық нейропатия туындайтыны белгілі. Перифериялық нейропатия туралы плацебо тобында 16,5% пациент және нинтеданиб тобында 19,1% пациент хабарлаған. Күтілген жағымсыз реакциялар туралы хабарлау.

### **Болжанатын жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар**

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын тұрақты қадағалауды қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін болжанатын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге дәрілік препараттың кез келген болжанатын жағымсыз реакциялары жөнінде ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлау ұсынылады:

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалану**

Варгатеф препаратының артық дозалануын емдеу үшін арнайы антидот жоқ. Онкологиялық бағдарламаның екі пациентінде сегіз күнге дейін тәулігіне екі рет 600 мг максималды дозамен артық дозалану орын алған. Байқалатын жағымсыз реакциялар, яғни бауыр ферменттері деңгейінің артуы және асқазан-ішек симптомдары нинтеданиб қауіпсіздігінің белгілі профиліне сәйкес болды. Осы жағымсыз реакциялар екі пациентте жойылды. INPULSIS зерттеуінде бір пациент абайсызда 21 тәулік бойы тәулігіне 600 мг доза әсеріне ұшыраған. Орташа жағымсыз реакция (назофарингит)

дамыды, ол басқа тіркелген құбылыстарды тудырмастан қате дозаны қабылдау уақытында қайтып кетті. Артық дозаланған жағдайда, емді тоқтату керек және тиісті жағдайларда жалпы демеу емін бастау керек.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

### 5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Нинтеданиб.

АТХ коды L01XE31

*Әсер ету механизмі*

Нинтеданиб – төмен молекулалы тирозинкиназа рецепторлары, соның ішінде  $\alpha$  және  $\beta$  тромбоциттік өсу факторының рецепторы (PDGFR), 1-3 және VEGFR 1-3 фибробластардың өсу факторының рецепторы (FGFR) тежегіштері. Сонымен қатар, нинтеданиб Lck (лимфоцит-спецификалық тирозин-протеинкиназа), Lyn (тирозин-протеинкиназа lyn), Src (протоонкоген тирозин-протеинкиназа src) және киназа CSF1R (1-ші колонияынталандырушы фактордың рецепторі) тежейді.

Нинтеданиб аденозинтрифосфатпен (АТФ) бәсекелесе отырып байланысады да осы киназалар аумағын байланыстырады және өкпенің интерстициальды ауруларында фиброзды тіндердің өзгеру патогенезінде қатысуы тиіс екенін көрсеткен жасуша ішіндегі сигналдар каскадын бұғаттайды. Нинтеданиб қосымша Flt-3 (ms-тектеc тирозинпротеинкиназа), Lck (лимфоцит-ерекше тирозинпротеинкиназа) және Src (протоонкогентирозинпротеинкиназа src) тежейді.

Нинтеданиб – бұл тамырлар эндотелийінің өсу факторы рецепторларының (VEGFR 1-3), тромбоциттік өсу факторы рецепторларының (PDGFR  $\alpha$  және  $\beta$ ) және фибробластардың өсу факторы рецепторларының (FGFR 1-3) киназдық белсенділігіне тосқауыл қоятын үштік ангиокиназалар тежегіші.

Нинтеданиб аденозинтрифосфатпен (АТФ) бәсекелесе байланысады, осы рецепторлардың қалтасын байланыстырып және эндотелиальды, сондай-ақ периваскулярлы жасушалардың (тамырлардың перициттері мен біріңғай салалы бұлшықет жасушалары) пролиферациясы мен өмір сүруі үшін шешуші маңызы бар жасушаішілік сигнал жолдарына тосқауыл қояды. Қосымша нинтеданиб FMS-тектеc тирозинпротеинкиназаны (Flt-3), лимфоцит-ерекше тирозинпротеинкиназаны (Lck), және протоонкогентирозинпротеинкиназаны SRC (Src) тежейді.

Нинтеданиб – тирозинкиназа рецепторларының, соның ішінде  $\alpha$  және  $\beta$  тромбоциттік өсу факторы рецепторының (PDGFR), 1-3 фибробластардың өсу факторы рецепторларының (FGFR) және және тамырлар эндотелийінің өсу факторының рецепторыларының тежегіші. 1-3 (VEGFR 1-3). Нинтеданиб осы рецепторлардың АТФ-байланысатын аумағымен бәсекелесе өзара әрекеттесіп, жасушаішілік сигнал беруге тосқауыл қояды. Оған қоса, нинтеданиб Flt-3 (FMS-тектеc тирозинпротеинкиназа), Lck (лимфоцит спецификалық тирозинпротеинкиназа), Lyn (Lyn тирозинпротеин киназа) және Src (SRC прото-онкоген тирозинпротеинкиназа) киназаны тежейді.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

Адам жасушаларын пайдалана отырып жүргізілген *in vitro* зерттеулерде, нинтеданиб фиброз патогенезін бастауда, шеткергі қандағы про-фиброзды медиаторларды моноциттерден босатуда және макрофагтардың баламалы белсендірілген макрофагтарды поляризациялауда қатысы бар деген тежеу процесстерін көрсетті.

Нинтеданиб мүшелердің фиброзында, фибробласттардың пролиферациясында және миофибробласттардың белсенді фенотиптің өзгеруіндегі іргелі процесстерді тежеуге қабілетін көрсетті, сондай-ақ жасушадан тыс матрикс бөлінуінің.

Ревматоидті артритпен және басқа мүшелердің фиброзымен байланысты ӨИФ, СС/СС-ӨИА, ӨИА-(РА-) саны көп модельдердің жануарлардағы зерттеулерде нинтеданиб қабынауға қарсы әсерін және өкпеде, теріде, жүректе, бүйректе және бауырда фиброзға қарсы әсерін көрсетті.

Сонымен қатар, нинтеданиб тамырлардың белсенділігін тудырған. Нинтеданиб терідегі микротамырлық эндотелий жасушаларының апоптозын төмендетіп, тамырлардың тегіс бұлшықет жасушаларының пролиферациясын, өкпе тамырлары қабырғаларының қалыңдығын және бітеліп қалған өкпе тамырларының пайыздық мөлшерін азайту арқылы өкпе тамырларының өзгеруін әлсіретті.

*Клиникалық тиімділік пен қауіпсіздік*

***Ересектердегі идиопатиялық өкпе фиброзы (идиопатиялық фиброздаушы альвеолит) (ИӨФ)***

Нинтеданибтің клиникалық тиімділігін ИӨФ бар пациенттерде екі рандомизацияланған, бірдей схемамен (INPULSIS-1 (1199.32) және INPULSIS-2 (1199.34)) III фазаның қос жасырын плацебо-бақыланатын зерттеулерінде зерттеген. Бастапқы ӨҚӨС есептік мәннен <50% болған пациенттер немесе бастапқы күйде көміртегі монооксиді бойынша өкпенің диффузиялық қабілеті (DLCO, гемоглобинді түзетіп) есептік мәннен <30 % болған пациенттер зерттеулерден алынып тасталды. Пациенттер 52 апта бойы тәулігіне екі рет 150 мг дозасында Варгатефті немесе плацебонь алатын топқа 3:2 қатынасында рандомизацияланды.

Бастапқы соңғы нүкте өкпенің қарқынды өмірлік сыйымдылық деңгейінің жыл сайынғы төмендеуі болған (FVC). Маңызды екінші соңғы нүктелер ретінде бастапқы деңгейімен салыстырғанда 52-ші аптада Әулие Георг ауруханасының (SGRQ - *Saint George's Respiratory Questionnaire*) тыныс алуды бағалау сауалнамасы бойынша жалпы балдық баға өзгерісі және ИӨФ-тің алғашқы қатты асқынуға дейінгі уақыт болды.

*Өкпенің қарқынды өмірлік сыйымдылық (ӨҚӨС) деңгейінің жыл сайынғы төмендеу қарқыны.*

ӨҚӨС деңгейінің жыл сайынғы төмендеу қарқыны (мл-мен) плацебо алған пациенттерге қарағанда нинтеданиб алған пациенттерде біршама қысқарды. Емдеу әсері екі зерттеуде де бірізді болды. Зерттеудің жеке және біріктірілген нәтижелерін б-кестеден қараңыз.

**6-кесте. INPULSIS-1, INPULSIS-2 зерттеулеріндегі ӨҚӨС-тің (мл) жыл сайынғы төмендеу қарқыны және олардың біріктірілген деректері – ем алған популяция**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 және INPULSIS-2 Біріктірілген деректер	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	204	309	219	329	423	638

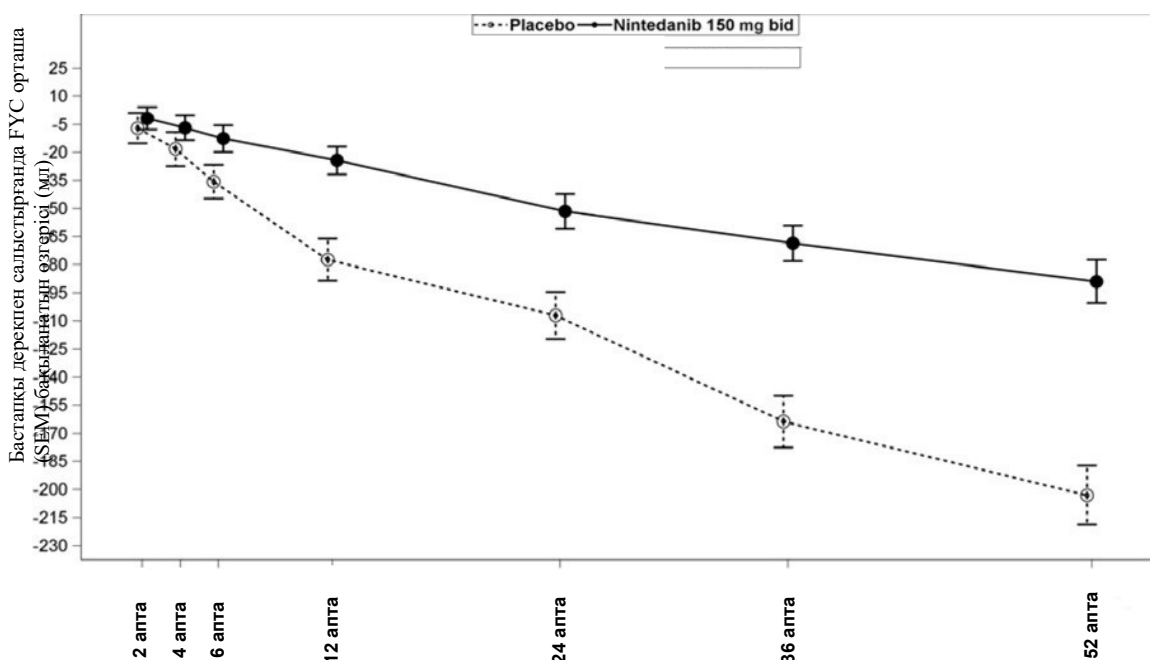
52 апта ішінде төмендеу қарқыны <sup>1</sup> (SE)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Плацебомен салыстыру						
Айырмашылық <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
*CA 95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p мәні		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

<sup>1</sup>Кездейсоқ коэффициенттері бар регрессиялық үлгі негізінде бағаланады.

\*CA: сенімді аралық.

52-ші аптада деректері жетіспейтін пациенттерде соңғы бақыланған көрсеткіштен кейін ӨҚӨС төмендеуі плацебо қабылдаған барлық пациенттердегі сияқты болады деген болжамды ескере отырып, сезімталдықты талдау кезінде нинтеданиб пен плацебо арасындағы жыл сайынғы төмендеу қарқынының түзетілген айырмасы INPULSIS-1 зерттеуінде 113,9 мл/жыл (95% СА 69,2, 158,5) және INPULSIS-2 зерттеуінде 83,3мл/жыл (95% СА 37,6, 129,0) құрады. Бұдан басқа, мұндай әсерлер өкпе функциясының басқа да соңғы көрсеткіштері үшін байқалды, мысалы, емдеуге жауап берген пациенттердің ӨҚӨС талдауында бастапқы деңгеймен салыстырғанда 52-ші аптада ӨҚӨС өзгерісі болған, бұл аурудың үдеуін баяулатуға нинтеданибтің әсерін одан әрі негіздеуді қамтамасыз етті. INPULSIS-1 және INPULSIS-2 біріктірілген зерттеулерін талдау негізінде екі эксперименталды топта уақыт өте келе бастапқы деңгеймен салыстырғанда өзгерістердің эволюциясын 1-суреттен қараңыз.

**1-сурет. Уақыт өте келе бастапқы деңгеймен (мл) салыстырғанда ӨҚӨС-тің орташа (SEM) өзгеруінде, INPULSIS-1 және INPULSIS-2 зерттеулері біріктірілді**



Пациент саны

Плацебо	417	408	403	395	383	345
	407					

Нинтеданиб 626 616 604 567 569 519  
 150мг 613  
 2 р/тәул

*ӨҚӨС-ке қатысты реакциясы бар пациенттерді талдау*

ӨҚӨС-тің есептік % мөлшері 5 %-дан аспайтын (ИӨФ кезінде өлім-жітім қаупінің артуын көрсететін шек) абсолюттік төмендеуі байқалатын пациенттер саны ретінде анықталатын екі INPULSIS зерттеуіндегі ӨҚӨС-ке қатысты реакциясы бар пациенттердің үлесі нинтеданиб тобында плацебомен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды. Осындай нәтижелер консервативті 10 % шекті пайдаланған талдауларда байқалды. Зерттеудің жеке және біріктірілген нәтижелерін 6-кестеден қараңыз.

**7-кесте. INPULSIS-1, INPULSIS-2 зерттеуінде 52-ші аптада ӨҚӨС-ке қатысты реакциясы болған пациенттер үлесі және олардың біріктірілген деректері – ем алған популяция.**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 және INPULSIS-2 біріктірілген	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	204	309	219	329	423	638
<b>5% шек</b>						
Ем әсер еткен пациенттер саны (%) <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Плацебомен салыстыру						
Коэффициент		1,85		1,79		1,84
95% СА		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p <sup>2</sup> мәні		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10% шек</b>						
Ем әсер еткен пациенттер саны (%) <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Плацебомен салыстыру						
Коэффициент		1,91		1,29		1,58
95% СА		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p <sup>2</sup> мәні		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>Емге жауап берген пациенттер – бұл пациенттерде 52-ші аптада ӨҚӨС-ті бағалау кезінде шекке байланысты есептік ӨҚӨС % абсолютті төмендеу 5 % аспайтын және 10% аспайтын мөлшерді құраған.

<sup>2</sup>Логистикалық регрессия негізінде.

*Үдеуге дейінгі уақыты (есептік ӨҚӨС% > 10% абсолютті құлауы немесе өлім)*

INPULSIS зерттеуінің екеуінде де үдеу қаупі плацебомен салыстырғанда нинтеданиб алған пациенттерде статистикалық тұрғыдан біршама төмендеген. Біріктірілген талдауда қауіп қатынасы (КК) 0,60 құрады, бұл плацебомен салыстырғанда,

нинтеданиб алған пациенттерде үдеу қаупінің 40% төмендегенін көрсетті.

**8-кесте. INPULSIS-1, INPULSIS-2 зерттеулеріндегі және олардың біріктірілген деректеріндегі 52 апта ішіндегі есептік ӨҚӨС%  $\geq 10\%$  абсолютті төмендейтін пациенттердің немесе өлім жағдайларының жиілігі және үдеуге дейінгі уақыт – ем алған популяция.**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 және INPULSIS-2 біріктірілген	
	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Шығып қалу тәуекеліне ұшырайтын пациенттер саны	204	309	219	329	423	638
Аурулары асқынған пациенттер, N	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Плацебомен салыстыру <sup>1</sup>						
$p^2$ мәні		0,0001		0,0054		< 0,0001
Тәуекелдер қатынасы <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95 % СА		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> 372 күнге дейін жиналған деректер негізінде (52-ші апта + ары-бері 7 күн).

<sup>2</sup> Логарифмдік рангілік критерий негізінде.

<sup>3</sup> Кокстың регрессиялық үлгісі негізінде.

*Бастапқы деңгеймен салыстырғанда 52-ші аптадағы SGRQ жалпы көрсеткішінің өзгерісі*

INPULSIS зерттеуінің біріктірілген талдауында SGRQ бастапқы көрсеткіштрі нинтеданиб тобында 39,51 және плацебо тобында 39,58 құрады.

Бастапқы деңгейден 52 аптаға дейінгі SGRQ жалпы көрсеткішінің орташа өзгерісінің есептік мәні плацебо тобымен (4,96) салыстырғанда нинтеданиб тобында (3,53) төмен болды, бұл ретте емдеу топтары арасындағы айырмашылық -1,43 құрады (95% СА: -3,09, 0,23;  $p = 0,0923$ ). Жалпы алғанда, нинтеданибтің денсаулыққа байланысты өмір сапасына ықпалы SGRQ жалпы көрсеткішіне шаққанда көп емес, бұл плацебомен салыстырғанда нашарлаудың төмен екенін көрсетеді.

*ИӨФ-тің бірінші асқынуына дейінгі уақыт*

INPULSIS зерттеулерінің біріктірілген талдауында нинтеданиб алған пациенттерде плацебомен салыстырғанда, бірінші асқынудың қаупі саны жағынан анағұрлым төмен болғаны байқалды. Зерттеудің жеке және біріктірілген нәтижелерін 9-кестеден қараңыз.

**9-кесте. Зерттеушінің INPULSIS-1, INPULSIS-2 зерттеулерінде тіркеген құбылыстар мен олардың біріктірілген мәліметтері негізінде 52 апта мен бірінші рет асқынған уақыт ішінде ИӨФ асқынған пациенттердің жиілігін талдау – ем алған популяция.**

	INPULSIS-1	INPULSIS-2	INPULSIS-1 және INPULSIS-2 біріктірілген

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Топтағы пациенттер саны	204	309	219	329	423	638
Құбылыстары бар пациенттер, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Плацебомен салыстыру <sup>1</sup>						
p <sup>2</sup> мәні		0,6728		0,0050		0,0823
Қауіптер қатынасы <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95% СА		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

<sup>1</sup> 372 күнге дейін жиналған деректер негізінде (52-ші апта + ары-бері 7 күн).

<sup>2</sup> Логарифмдік рангілік критерий негізінде.

<sup>3</sup> Кокстің регрессиялық үлгісі негізінде.

Алдын ала берілген сезімталдық талдауында, 52 апта ішінде туындаған кемінде бір қаралған асқынуы бар пациенттер жиілігі, плацебо тобымен (5,7% пациент) салыстырғанда, нинтеданиб тобында (1,9% пациент) төмен болды. Біріктірілген деректерді пайдаланып қаралған асқынуға дейінгі уақыттың талдауы қауіп қатынасын келесідей көрсетті (ҚҚ) = 0,32 (95% СА 0,16, 0,65; p = 0,0010).

#### *Өміршеңдік талдауы*

INPULSIS зерттеулеріндегі өміршеңдік деректерінің алдын ала белгіленген біріктірілген талдауында 52 апта ішіндегі жалпы өлім-жітім плацебо тобындағылармен (7,8%) салыстырғанда нинтеданиб тобында (5,5%) аз болған. Өлімге дейінгі уақыт талдауы ҚҚ = 0,70 (95% СА 0,43, 1,12; p = 0,1399) мәнін алуға көмектесті. Өміршеңдіктің барлық соңғы нүктелерінің нәтижелері (мысалы, емдеу кезіндегі өлім-жітім және респираторлық өлім-жітім) нинтеданибтің пайдасына сан жағынан айырмасының өсімін көрсетті.

#### **10-кесте. INPULSIS-1, INPULSIS-2 зерттеулерінде және олардың біріктірілген деректерінде 52 апта ішінде барлық себептен болған өлім-жітім – ем алған популяция**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 және INPULSIS-2 біріктірілген	
	Плацебо	Варгатеф 150мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150мг тәулігіне екі рет	Плацебо	Варгатеф 150мг тәулігіне екі рет
Топтағы пациенттер саны	204	309	219	329	423	638
Аурулары асқынған пациенттер	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)



N (%)						
Плацебомен салыстыру <sup>1</sup>						
p <sup>2</sup> мәні		0,2880		0,2995		0,1399
Қатынасы		0,63		0,74		0,70
95% СА		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

<sup>1</sup> 372 күнге дейін жиналған деректер негізінде (52-ші апта + ары-бері 7 күн).

<sup>2</sup> Логарифмдік рангілік критерий негізінде.

<sup>3</sup> Кокстің регрессиялық үлгісі негізінде.

*INJOURNEY IV* фазасының зерттеулерінен алынған Варгатеф препаратының тәулігіне екі рет 150 мг дозасына пирфенидон қосып қолдану бойынша қосымша деректер.

Нинтеданибен және перфенидонмен ілеспе емдеу 12 апта бойы пирфенидон қосылған (тәулігіне үш рет 801 мг дейін титрлейді) нинтеданибтің тәулігіне екі рет 150 мг дозасын қолдану нинтеданибтің тәулігіне екі рет 150 мг дозасын қолданумен салыстырылған, 105 пациентті қамтыған ашық рандомизацияланған іздестіру зерттеуінде қаралды. Алғашқы соңғы нүкте зерттеу басталғаннан 12 аптаға дейінгі кезеңде асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз әсерлері бар пациенттердің үлесі болды. Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын жағымсыз әсерлері жиі кездескен және әр компоненттің белгіленген қауіпсіздік профиліне қарай келісілген. Диарея, жүрек айну және құсу ең жиі орын алған жағымсыз құбылыстар болды, олар нинтеданибтің монотерапиясымен салыстырғанда, нинтеданибке қосымша перифенидонды қосып ем алған пациентте, 16 (31,4%) пациентпен салыстырғанда 20 (37,7%) пациентте, 6 (11,8%) пациентпен салыстырғанда 22 (41,5%) пациентте және 6 (11,8%) пациентпен салыстырғанда 15 (28,3%) пациентте тіркелген.

Бастапқы деңгейге қатысты 12-ші аптада ӨҚӨС-тің орташа (СО) абсолюттік өзгерістері, орташа абсолютті деңгей – 40,9 (31,4) мл құраған нинтеданиб (n=44) монотерапиясын алған пациенттермен салыстырғанда нинтеданибке қосымша пирфенидон қолданып (n=48) ем алған пациенттерде – 13,3 (17,4) мл құрады.

***Ересектердегі өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды аурулары (ӨИА)***

Варгатеф препаратының клиникалық тиімділігі рандомизацияланған, екі есе жабық, плацебомен бақыланатын зерттеуінің (INBUILD) III сатысында үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброзды ӨИА бар науқастарда зерттелді. ӨИА бар пациенттер шығарылып тастады.

Клиникалық диагнозы созылмалы фиброзды ӨИА бар пациенттер АЖКТ (ажыратымдылығы жоғары компьютерлік томография) кезінде тиісті фиброзы болса (10%-дан астам фиброздық белгілер) және клиникалық үдеу белгілері болса (ӨҚӨС  $\geq 10\%$  төмендеген, ӨҚӨС  $\geq 5\%$  төмендеген және  $<10\%$  симптомдары немесе көрінісі нашарлаған немесе скрининг алдындағы 24 ай ішінде көріністері мен симпотмдардың нашарлауы ретінде анықталған). Пациенттерден клиникалық тәжірибеде ӨИА пациенттері үшін қолайлы деп саналатын емге қарамастан болжамның 45%-на тең немесе одан жоғары ӨҚӨС және болжамның 30%-нан 80%-дан төменге дейінгі ӨДС (СО) (өкпенің диффузиялық сыйымдылығы тұншықтырғыш газ СО үшін) болу талабы болған. Емделушілерде тиісті ӨИА ауруы бар пациенттер үшін клиникалық тәжірибеде қолайлы деп саналатын емге қарамастан аурудың үдемелі болуы талап етілген.

Ең аз дегенде 52 апта бойына Варгатеф препаратын тәулігіне екі рет 150 мг немесе тиісті плацебо алу үшін барлығы 663 пациент кездейсоқ түрмен 1:1 қатынаста іріктелген.

Бүкіл зерттеу уақыты бойынша Варгатеф препаратын тағайындаудың орташа мерзімі 17,4 айды құрады, ал бүкіл зерттеу уақыты бойынша Варгатеф препаратын

тағайындаудың арифметикалық орташа мәні 15,6 айды құрады. Кездейсоқ таңдау орталық оқитын құрылғылардың бағалауы бойынша АЖКТ фиброзды паттернге негізделіп стратифицияланған еді. АЖКТ әдеттегі интерстициалды пневмонияның (ӘИП) фиброзды паттерні бар 412 пациент және АЖКТ басқа фиброзды паттерні бар 251 пациент кездейсоқ іріктеліп алынды. Осы зерттеуді талдау үшін алғашқы 2 топ болды: барлық пациенттер (жалпы топ) және АЖКТ әдеттегі интерстициалды пневмонияның (ӘИП) фиброзды паттерні бар пациенттер. АЖКТ басқа фиброзды паттерні бар пациенттер «қосымша» топтың өкілдігін құрады.

Негізгі соңғы нүкте көрсеткіш болып өкпенің қарқынды өмірлік сыйымдылығының (ӨҚӨС) 52 апта ішіндегі жылдық төмендеуі болды. Негізгі қосымша соңғы көрсеткіштер болып 52-ші аптадағы өкпенің интерстициалды аурулары бойынша қысқаша Королдік анкетадағы (K-BILD) жалпы балдар санының бастапқы мәнінің абсолюттік өзгеруі болды.

Пациенттердің орта жасы (стандарттық ауытқу [SD, min-max]) 65,8 (9,8, 27-87) жас, ал ӨҚӨС орташа балжамданатын пайызы 69,0% (15,6, 42-137) құрады. Зерттеуде қамтылған топтарда ӘИА клиникалық диагноздары болып жоғары сезімталды пневмонит (26,1%), аутоиммундық ӘИА (25,6%), идиопатиялық спецификалық емес интерстициальды пневмония (18,9%), жіктелмеген идиопатиялық интерстициальды пневмония (17,2%), және басқа ӘИА (12,2%) болды.

INBUILD зерттеулері нақты диагностикалық топшаларда нинтеданибтің артықшылығының дәлелін көрсету үшін арналмаған және құқығы болмаған. Келістірілген нәтижелер ӘИА диагнозы нәтижесіндегі топшалардан алынған. Нинтеданибті өте сирек үдемелі фиброзды ӘИА қолдану тәжірибесі шектеулі.

*ӨҚӨС жылдық төмендеу деңгейі*

52 апта ішінде ӨҚӨС жылдық төмендеу деңгейі (мл) Варгатеф препаратын қабылдайтын пациенттерде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда едәуір 107,0 мл-ге төмендеген (11 кесте), бұл салыстырмалы емдеу әсеріне сәйкес – 57,0%.

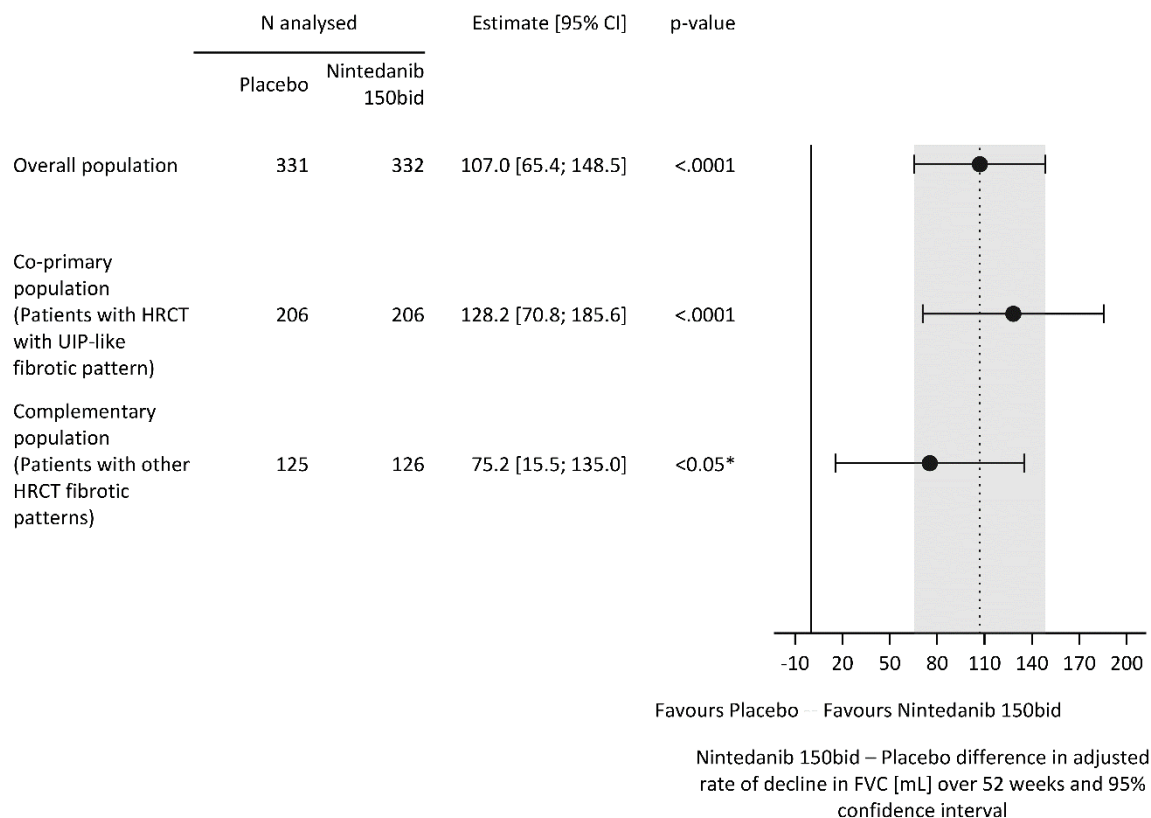
### 11 кесте. 52 апта ішінде ӨҚӨС жылдық төмендеу деңгейі (мл)

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	331	332
52 апта ішінде төмендеу деңгейі <sup>1</sup> (ПЭ)	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Плацебомен салыстырғанда		
Айырмашылығы <sup>1</sup>		107,0
СИ 95%		(65,4, 148,5)
p-мәні		< 0,0001

<sup>1</sup>Бастапқы мән – уақыт және ем – уақыт әрекеттесуді қоса, ӨҚӨС [мл] бастапқы мәнімен, уақыттың бекітілген тұрақты әсерімен, АЖКТ паттерндерімен бекітілген категориялық емдеу тиімділігінің кездейсоқ коэффициенттер регрессиясына негізделген.

Ұқсас нәтижелер АЖКТ фиброзды паттерні бар кәдімгі интерстициальды пневмониясы бар пациенттердің алғашқы тобында байқалған. АЖКТ басқа фиброзды паттерні бар қосымша топтағы пациенттерде емдеу әсері сәйкесінше болды (әрекеттесудің p мәні 0,2268) (2 сурет).

**2 сурет. Пациенттер топтарында 52 апта ішіндегі ӨҚӨС жылдық төмендеу деңгейінің (мл) Форест-диаграммасы**



\* nominal p-value (p=0.014)

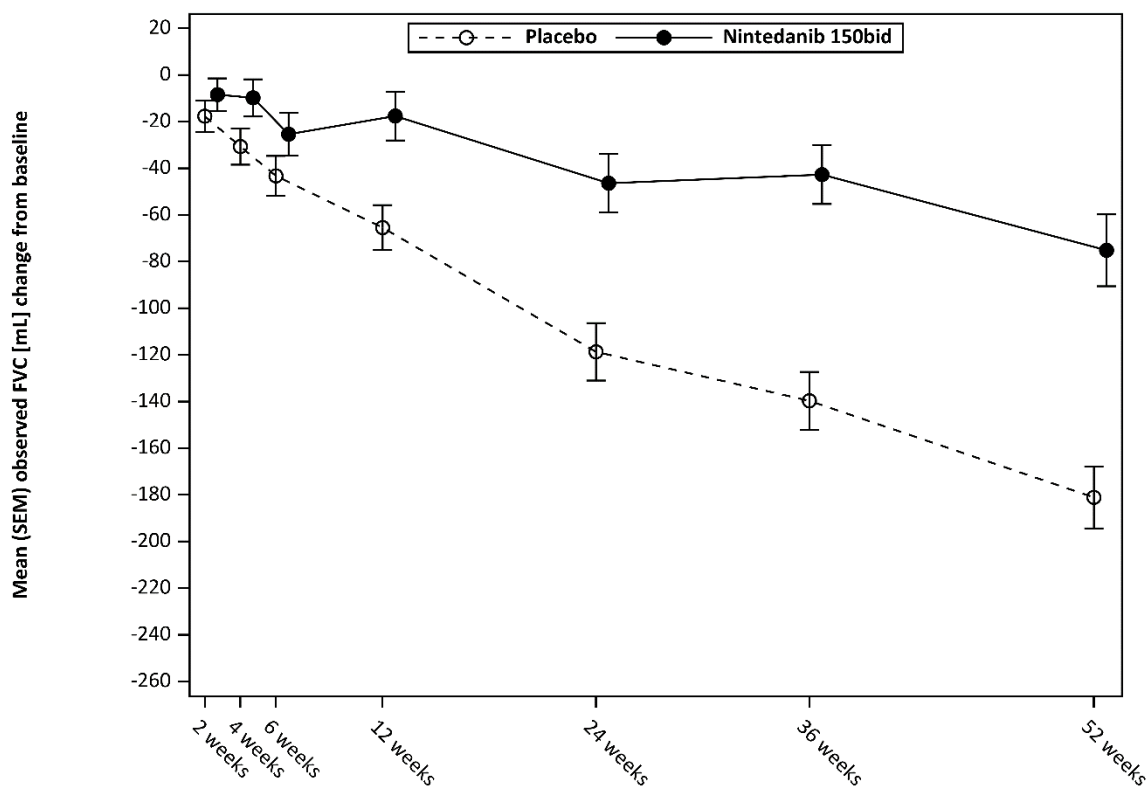
bid = тәулігіне екі рет

ӨҚӨС жылдық төмендеу деңгейіне Варгатеф препаратының әсер ету нәтижелері барлық алдын ала көрсетілген сезімталдықтың талдауларымен дәлелденген және тиісті нәтижелер алдын ала көрсетілген тиімділік топшаларда тіркелген: жынысы, жас тобы, нәсілі, ӨҚӨС % болжанған бастапқы мәні және топтардағы ӨИА негізгі клиникалық диагнозы.

3 суретте емдеу топтарындағы ӨҚӨС бастапқы мәнінің уақыт өте өзгеруінің дамуы көрсетілген

3 сурет

52 апта ішінде байқалған ӨҚӨС бастапқы мәнінің (мл) орташа өзгеруі (SEM)



Number of patients

Placebo	325	326	325	320	311	296	274
Nintedanib 150bid	326	320	322	314	298	285	265

bid = тәулігіне екі рет

Сонымен қатар, Варгатеф препаратының жағымды әсері бастапқы мәнінің 52-ші аптада болжанған ӨҚӨС % түзетілген абсолютті өзгеруінде байқалды. бастапқы мәнінің 52-ші аптада болжанған ӨҚӨС % түзетілген абсолютті өзгеруі нинтеданиб тобында төмендеу болды (-2,62%), плацебо тобына қарағанда (-5,86%). Емдеу топтар арасындағы түзетілген орташа айырмашылығы 3,24 құрады (СА 95%: 2,09, 4,40,  $p < 0,0001$ ).

*ӨҚӨС респондерін талдау*

Болжанған ӨҚӨС % салыстырмалы төмендеуі 5%-дан аспайтын пациенттер ретінде анықталған ӨҚӨС респондерлер үлесі Ваогатеф препараты тобында жоғары болды, плацебо тобына қарағанда. Шектеу мәні 10% пайдаланған талдауда ұқсас нәтижелер байқалды (12 кесте).

**12 Кесте. INBUILD зерттеуінде 52 апта ішіндегі ӨҚӨС респондерлер үлесі**

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	331	332
<b>Шектеу мәні 5%</b>		
ӨҚӨС <sup>1</sup> респондерлер саны (%)	104 (31,4)	158 (47,6)
Плацебомен салыстырғанда		
Мүмкіндіктер қатынасы <sup>2</sup>		2,01
СА 95%		(1,46, 2,76)
Номинальды р-шамасы		< 0,0001
<b>Шектеу мәні 10%</b>		
ӨҚӨС <sup>1</sup> респондерлер саны (%)	169 (51,1)	197 (59,3)
Плацебомен салыстырғанда		
Мүмкіндіктер қатынасы <sup>2</sup>		1,42
СА 95%		(1,04, 1,94)
Номинальды р-шамасы		0,0268

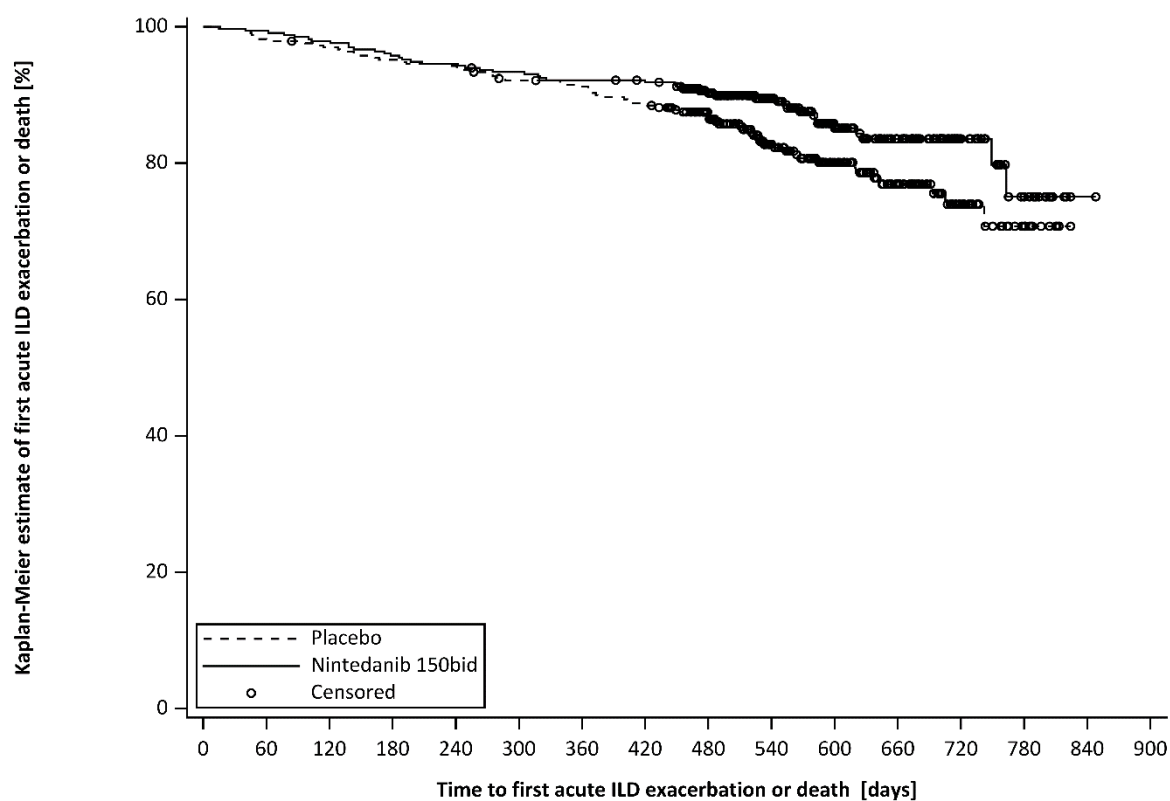
<sup>1</sup>Респондерлер –ӨҚӨС салыстырмалы төмендеуі 5% дан жоғары болмаған немесе бұл 52 апта ішінде болжанған ӨҚӨС % шектеу шамасына және бағалауына байланысты 10%дан жоғары болған пациенттер (52 ші аптада мәліметтері болмаған пациенттер респондерлер деп есептелмеді).

<sup>2</sup> Болжанған ӨҚӨС% үздіксіз айнымалы бастапқы мәні мен бинарлы айнымалы АЖКТ паттерні бар логистикалық регрессия үлгісі негізінде

*ИӨФ алғашқы асқынуына немесе өлімге дейінгі уақыт*

Бүкіл зерттеу уақыт ішінде ИӨФ алғаш асқынған немесе өлімге әкелген ең аз дегенде бір жағдайы болған пациенттердің үлесі Варгатеф препараты тобында 13,9% және плацебо тобында 19,6% құрады. ҚҚ 0,67 құрады (СА 95%: 0,46, 0,98; номинальды р=0,0387), бұл плацебомен салыстырғанда Варгатеф препаратын қабылдаған пациенттерде ИӨФ алғашқы асқынуы немесе өлімге әкелу қауіпінің 33% төмендегенін көрсетеді (4 сурет).

**4 Сурет. Бүкіл зерттеу мерзімінде ИӨФ алғашқы асқынуына немесе өлімге дейінгі Каплан-Мейердің уақыт диаграммасы**



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 = тәулігіне екі рет

**Өміршеңдікті талдау**

Өлім қауіпі плацебомен салыстырғанда Варгатеф тобында төмен болды. ҚҚ 0,78 құрады (СА 95%: 0,50; 1,21; номинальды  $p=0,2594$ ), бұл өлім қауіпі плацебомен салыстырғанда Варгатеф препаратын қабылдайтын пациенттерде 22% төмендегенін көрсетеді.

*Аурудың үдеуіне дейінгі уақыт (болжанған  $\Theta\text{Қ}\Theta\text{С}\% \geq 10\%$  абсолюттік төмендеу) немесе өліммен аяқталу*

INBUILD зерттеуінде аурудың үдеу қауіпі (болжанған  $\Theta\text{Қ}\Theta\text{С}\% \geq 10\%$  абсолюттік төмендеуі) немесе өліммен аяқталуы Варгатеф препаратын қабылдайтын пациенттерде төмен болды. Осындай жағдайлар болған пациенттер үлесі Варгатеф тобында 35,2% және плацебо тобында 48,3% құрады. ҚҚ 0,66 құрады (СА 95%: 0,53; 0,83;  $p=0,0003$ ), бұл плацебомен салыстырғанда Варгатеф препаратын қабылдаған пациенттерде аурудың үдеу қауіпінің немесе өлімнің 34% төмендегенін көрсетеді (болжанған  $\Theta\text{Қ}\Theta\text{С}\% \geq 10\%$  абсолюттік төмендеу).

**Өмірдің сапасы**

K-BILD-тегі бастапқы мәннің жалпы санының балдардың түзетілген орташа өзгеруі 52-ші аптада плацебо тобында 0,79 бірлік және Варгатеф препараты тобында 0,55 құрады. Емдеу топтарының арасындағы айырмашылығы 1,34 құрады (СА 95%: -0,31, 2,98,  $p=0,1115$ ).

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) бағдарламасындағы еңтігу симптомдарының баллмен есептегендегі бастапқы мәннің түзетілген орташа абсолюттік өзгерістері 52-ші аптада плацебо тобындағы 7,81 салыстырғанда, Варгатеф препараты тобында 4,28 құрады. Топтар арасындағы түзетілген айырмашылығы Варгатеф препаратының

пайдасына-3,53 құрады (CA 95%: -6,14, -0,92, p=0,0081).

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) бағдарламасындағы жөтел симптомдарының баллмен есептегендегі бастапқы мәннің түзетілген орташа абсолюттік өзгерістері, 52-ші аптада плацебо тобындағы 4,25 салыстырғанда, Варгатеф препараты тобында-1,84 құрады. Топтар арасындағы түзетілген айырмашылығы Варгатеф препаратының пайдасына -6,09 құрады (CA 95%: -9,65, -2,53, номинальды p=0,0008).

***Ересектердегі жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициальды аурулары(ЖС-ӨИА)***

Варгатеф препаратының клиникалық тиімділігі ЖС-ӨИА бар пациенттерде рандомизирленген, қосарлы жасырын, плацебомен бақыланатын әдіспен зерттеудің III сатысы шеңберінде зерттелді (SENSCIS). Пациенттерге Американың ревматология коллегиясының/ ревматизмге қарсы Европа лигасының және алдыңғы 12 ай ішінде жүргізілген көкірек қуысының 2013 ж ажыратымдылығы жоғары компьютерлік томографиясы негізінде ЖС жіктеуінің критерийлері бойынша ЖС-ӨИА диагнозы қойылған. Барлығы 580 пациент, олардың ішінде 576 пациент ем қабылдаған, Варгатеф препаратын 150 мг тәулігіне екі рет немесе тиісті плацебонь ең аз дегенде 52 апта ішінде алу үшін 1:1 қатынаста кездейсоқ әдіспен іріктелген. Кездейсоқ іріктеу антиденелердің топоизомеразаға (АТП) деген статусы негізінде стратифицирленген. Жеке пациенттер жасырын түрде зерттеулік емді 100 аптаға дейін қабылдап жүрді (Варгатеф препаратының орташа емдеу уақыты 15,4 ай; Варгатеф препаратын ем тағайындау мерзімінің арифметикалық орташа мәні 14,5 ай).

Негізгі соңғы көрсеткіші 52 апта ішінде өкпенің қарқынды өмірлік сыйымдылық (ӨҚӨС) деңгейінің жыл сайынғы төмендеу қарқыны болды. Маңызды қосымша соңғы көрсеткіштер 52-ші аптасында Rodnan Skin Score (mRSS) модификацияланған балдармен есептегенде бастапқы мәнінен абсолютті өзгеруі болды және тыныс алу мүшелерінің патологиясы кезіндегі Әулие Георг ауруханасының анкетасында жалпы балдар санының бастапқы мәнінің абсолютті өзгеруі (ТАМПГӘА) болды.

Жалпы топтың 75,2% әйелдер құрады. Пациенттердің орта жасы (стандартты ауытқуы [SD, Min-Max]) 54,0 (12,2, 20-79) жас. Жалпы алғанда, пациенттердің 51,9% терінің диффузды жүйелі склерозына (ЖС) шалдыққан, ал 48,1% – терінің шектеулі ЖС болды. Рейн-емес синдромының байқалғанына дейінгі орташа уақыт (SD) 3,49 (1,7) жылды құрады. Пациенттердің 49,0% бастапқы деңгейде микофенолатпен өзгертілмеген ем алып жүрді. Пациенттердің микофенолатпен және онсыз қауіпсіздік көрсеткіштері бастапқы кезеңде салыстырарлықтай болды.

***ӨҚӨС деңгейінің жылдық төмендеуі***

52 апта ішінде ӨҚӨС деңгейінің жылдық төмендеуі плацебо алған пациенттермен салыстырғанда Варгатеф препаратын алған пациенттерде 41,0 мл –ге едәуір төмен болды (13 кесте), бұл салыстырмалы емдеу тиімділігіне сәйкес – 43,8%

**13 Кесте. 52 апта ішінде ӨҚӨС деңгейінің жылдық төмендеуі (мл)**

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	288	287
52 апта ішінде төмендеу деңгейі <sup>1</sup> (ПӘ)	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Плацебомен салыстырғанда		
Айырмашылығы <sup>1</sup>		41,0
CA 95%		(2,9, 79,0)
p-шамасы		<0,05

<sup>1</sup>Уақыт-ем және бастапқы мән – уақыт әрекеттесуді қоса ӨҚӨС-тің бастапқы деңгейі [мл], уақыттың бекітілген тұрақты әсері, жынысы, АТП статусы, бекітілген категориялық емдеу тиімділігі бар кездейсоқ коэффициенттер регрессиясына негізделген.

Кездейсоқ әсер нақты пациентке және уақытқа енгізілген. Жекеішілік зерттеу қателері дисперсиялар мен ковариациялар матрицасы бойынша үлгіленген. Жекеаралық өзгерушілік дисперсиялар мен ковариациялардың дисперсиялық-компоненттік матрицасы бойынша үлгіленген.

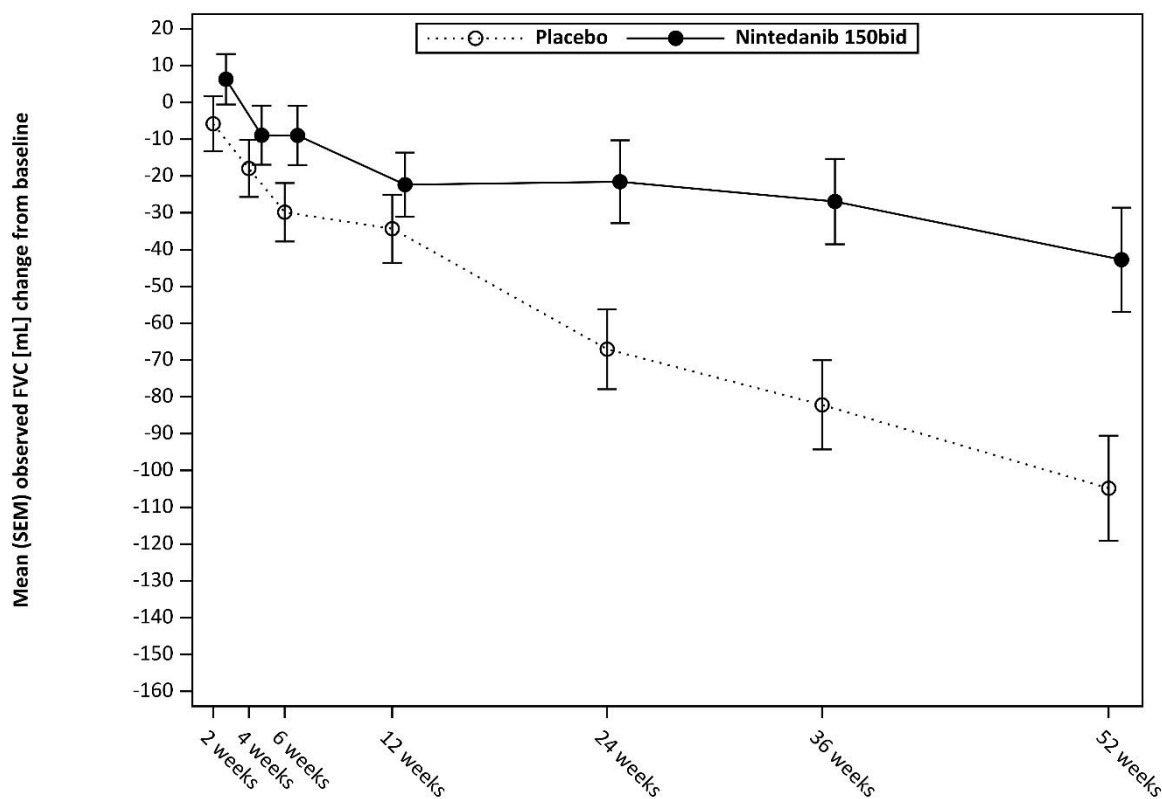
ӨҚӨС деңгейінің жылдық төмендеуіне Варгатеф препаратының әсері алдын ала көрсетілген барлық сезімталдық талдауларының нәтижелері бойынша ұқсас болды және алдында көрсетілген топшаларда (мысалы, жас бойынша, жынысы және микофенолатты қолдану бойынша) еш біркелкіліксіздік анықталмаған. Сонымен қатар ұқсас әсерлер өкпе қызметінің басқа соңғы көрсеткіштерінде байқалған, мысалы 52-ші аптада ӨҚӨСтің бастапқы мәнінің абсолютті өзгеруі мл-мен (5 сурет пен 14 кесте) және

ЖС-ӨИА үдеуінің баяулауына Варгатеф препараты әсерінің қосымша негізі болған 52 аптада ӨҚӨС деңгейінің болжаған %-дық төмендеуі (15 кесте). Одан бөлек, Варгатеф препараты тобындағы ӨҚӨС деңгейінің > 5% абсолюттік өзгеруі бар пациенттер саны одан да төмен болды (28,5% плацебо тобымен салыстырғанда, 20,6% Варгатеф препараты тобында, ОШ=0,65, p=0,0287).

ӨҚӨС мл > 10% салыстырмалы төмендеуі екі топта салыстыратындай болды (18,1% плацебо тобымен салыстырғанда, 16,7% Варгатеф препараты тобында ОШ=0,91, p=0,6842). Осы талдаулар шеңберінде 52-ші аптада болмаған ӨҚӨС нәтижелері пациенттің емделу уақытындағы ең нашар мәндерімен ауыстырылды.

Мерзімі 100 аптаға дейінгі мәліметтердің эксплораторлы талдауы (SENSCIS зерттеудегі ең ұзақ емдеу мерзімі) Варгатеф препаратының ЖС-ӨИА үдеуінің баяулауына емдік әсері 52 аптадан кейін де жалғаса береді деп болжауға мүмкіндігін береді.

**5 Сурет.** 52 аптада ӨҚӨС-тің бастапқы мәнінің байқалатын орташа (SEM) өзгеруі (мл)



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 = тәулігіне екі рет



**14 Кесте. 52-ші аптада ӨҚӨС-тің бастапқы мәнінің абсолютті өзгеруі (мл)**

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	288	288
Бастапқы деңгейдегі орташа (SD)	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
52-ші аптада бастапқы мәнің орташа өзгеруі <sup>1</sup> (SE)	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Плацебомен салыстырғанда		
Орташа <sup>1</sup>		46,4
СА 95%		(8,1, 84,7)
р-шамасы		<0,05

<sup>1</sup>Жынысы мен бойын, жасын, емдеу-қаралудың өзара әрекеттесуін, бастапқы деңгей - қаралудың өзара әрекеттесуін АТП статусының бекітілген категориялық әсерлерін қайта өлшейтін аралас үлгісіне (ҚӨАҮ) негізделген. Қаралу қайта өлшеу болып есептелді. Жекешілік зерттеулер қателіктері құрылымданбаған дисперсиялар мен ковариациялар матрицасы бойынша үлгіленген. Түзетілген орташа үлгідегі барлық пациенттердің (52-ші аптадағы бастапқы мәні мен өлшеуі бар пациенттер ғана емес) талдауына негізделген.

**15 Кесте. 52 апта ішіндегі ӨҚӨС деңгейінің (болжанған%) жылдық төмендеуі**

	Плацебо	Варгатеф 150 мг тәулігіне екі рет
Талдау жасалған пациенттер саны	288	287
52 аптада төмендеу деңгейі <sup>1</sup> (ПЭ)	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Плацебомен салыстырғанда		
Орташа <sup>1</sup>		1,15
СА 95%		(0,09, 2,21)
р-шамасы		<0,05

<sup>1</sup>Уақыт-ем және бастапқы мән – уақытты қоса ӨҚӨС-тің бастапқы деңгейі [болжамдалған %], уақыттың бекітілген тұрақты әсері, АТП статусы, бекітілген категориялық емдеу тиімділігі бар кездейсоқ коэффициенттер регрессиясына негізделген. Кездейсоқ әсер нақты пациентке және уақытқа енгізілген. Жекешілік зерттеу қателері дисперсиялар мен ковариациялар матрицасы бойынша үлгіленген. Жекеаралық өзгерушілік дисперсиялар мен ковариациялардың дисперсиялық-компоненттік матрицасы бойынша үлгіленген

*Rodnan Skin Score (mRSS) модификацияланған балдар бойынша 52-ші аптада бастапқы мәндердің өзгеруі*

52-ші аптада түзетілген бастапқы мәндердің абсолюттік орташа өзгеруі Варгатеф тобымен (-2,17 (СА 95% -2,69, -1,65)) плацебо тобы (-1,96 (СА 95% -2,48, -1,45)) аралығында mRSS бойынша салыстыратындай болды. Емдеу топтарының арасындағы түзетілген орташа айырмашылық -0,21 құрады (СА 95%: -0,94, 0,53; p = 0,5785).

*Әулие Георг ауруханасының тыныс алуды бағалау сауалнамасы (SGRQ) бойынша 52-ші аптадағы жалты балдық баға өзгерісі*

Бастапқы мәнің SGRQ -да 52-ші аптадағы түзетілген орташа абсолюттік өзгеруі Варгатеф препарат тобы (0,81 (СА 95% -0,92, 2,55)) және плацебо тобы (-0,88 (СА 95% -2,58, 0,82)) аралығында салыстыруға келетіндей болды. Емдеу топтары арасындағы түзетілген орташа айырмашылығы 1,69 құрады. (СА 95%: -0,73, 4,12; p = 0,1711).

*Өміршеңдікті талдау*

Бүкіл зерттеу мерзімі бойынша өлім Варгатеф препараты тобы (саны = 10; 3,5%) және

плацебо тобы (саны = 9; 3,1%) арасында салыстыруға келетіндей болды. Бүкіл зерттеу мерзіміндегі өлімге дейінгі уақыт талдауы 1,16 тең ҚҚ көрсетті (СА 95% 0,47, 2,84;  $p=0,7535$ ).

#### *QT аралығы*

Арнайы зерттеуде бүйрек жасушалы обыры бар пациенттерде QT/QTc көрсеткіштері тіркелді, ол нинтеданибтің 200 мг бір рет ішілетін дозасын, сондай-ақ нинтеданибтің тәулігіне екі рет 200 мг көп рет ішілетін дозасын қабылдау 15 күн ішінде QTcF аралығын арттырмайтынын көрсетті.

#### *Бала жастағы пациенттер*

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік ИӨФ бар балалар популяциясының барлық ішкі топтарындағы Варгатеф препаратын зерттеу нәтижелерін ұсыну міндетінен бас тартты (балаларға қолдану туралы ақпаратты 4.2-бөлімнен қараңыз).

***Ересектердегі доцетакселмен біріктірілімдегі бірінші желідегі химиотерапиядан кейінгі жергілікті таралған, метастаздық немесе жергілікті қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (аденокарцинома) (ҰЖЕӨӨ)***

#### *Фармакодинамикалық әсерлері*

Ісікті ангиогенез ісіктің өсуіне, метастаздардың өршуіне және қалыптасуына ықпал ететін маңызды элемент және негізінен ісік жасушалары (яғни ФРЭС және b-ФРФ) бөлетін және эндотелиалды, сондай-ақ иесінің тамыр жүйесі арқылы оттегі мен қоректік заттардың түсуін жеңілдету үшін иенің периваскулярлы жасушаларын қатыстыратын проангиогенді факторлардың босатылуы есебінен белсенді болады. Клиникаға дейінгі аурулар үлгілерінде нинтеданиб, жалғыз агент ретінде ісіктің тамыр жүйесін қалыптастыруға және қолдауға тиімді кедергі жасады, бұл ісіктің өсуі мен ісіктің стазасын тежеуге алып келді. Атап айтқанда, нинтеданибпен ісіктің ксенотрансплантаттарын емдеу ісіктің микро тамырларының тығыздығының жылдам азаюына, қан тамырларының перициттерін қамтуға және ісіктің перфузиясына әкелді. Магнитті-резонанстық томография динамикалық контраст күшейткішімен (*Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)*) адам ағзасында нинтеданибтің антиангиогенді әсерін көрсетті. Ол қатаң дозаға тәуелді емес, алайда жауаптардың көбісі  $\geq 200$  мг дозада анықталды. Логистикалық регрессия антиангиогендік әсердің нинтеданиб ықпалымен статистикалық маңызды байланысын көрсетті. DCE-MRI әсерлері дәрілік затты бірінші қабылдағаннан кейін 24-48 сағаттан соң байқалды және бірнеше апта бойы үздіксіз емдеуден кейін сақталған немесе тіпті артқан. DCE-MRI жауабының корреляциясы және мақсатты өскіннің өлшемінің клиникалық елеулі төмендеуі жоқ, алайда DCE-MRI жауабы аурудың тұрақтануына байланысты болды.

#### *Клиникалық тиімділік пен қауіпсіздік*

##### LUME-Lung 1 3-фазасының негізгі зерттеуіндегі тиімділігі

Варгатеф препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі бірінші тізбектегі бір алдын ала химиялық терапиядан кейін жергілікті-таралған, метастаздық немесе қайталанатын ҰЖЕӨӨ бар 1314 ересек пациентте зерттелді. «Жергілікті қайталануды» зерттеуге қосу сәтінде ісіктің метастаздарсыз жергілікті қайта туындауы ретінде анықтады. Зерттеуге аденокарциномасы бар 658 пациент (50,1%), жалпақ жасушалы карциномасы бар 555 пациент (42,2%) және гистологиясы басқа ісіктері бар 101 пациент (7,7%) қатыстырылды. Пациенттер нинтеданибті тәулігіне екі рет 200 мг дозасын пероральді қабылдауды доцетакселді әр 21 тәулік сайын вена ішіне 75 мг/м<sup>2</sup> дозасын қолданумен біріктірген ( $n = 655$ ) және плацебонь тәулігіне екі рет қабылдауды доцетакселді әр 21 тәулік сайын вена ішіне 75 мг/м<sup>2</sup> дозасын қолданумен біріктірген ( $n = 659$ ) топтарға рандомизацияланған (1:1). Рандомизация алдын ала бевацизумабпен (иә немесе жоқ) емделу, мидағы метастаздар (иә немесе жоқ) болуы және ісіктің гистологиясы (ісіктің жалпақ жасушалы немесе жалпақ жасушалы ісік гистологиясы) бойынша Шығыс

кооперативтік онкологиялық тобына (*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*) (0 немесе 1) сәйкес мәртебесі бойынша стратификацияланды.

Пациенттердің эксперименталды топтар арасындағы сипаттамасы жалпы популяцияда және ішкі топтарда гистологияға сәйкес теңдестірілді. Пациенттердің жалпы популяциясының 72,7% ерлер құрады. Пациенттердің көпшілігі азиялық нәсілге (81,6%) жатқан жоқ, орташа жасы 60,0 жасты, ECOG бойынша бастапқы мәртебесі 0 (28,6%) немесе 1 (71,3 %) құрады; бір пациентте ECOG бойынша бастапқы мәртебесі 2 құрады. Пациенттердің бес бүтін оннан сегіз пайызында (5,8%) зерттеуге қосқанда бас миының тұрақты метастазасы болған және 3,8% бұрын бевацизумаб алған.

Ауыру кезеңін диагнозды анықтау кезінде белгіледі, Обырға қарсы Халықаралық Одақ (*Union International Contre le Cancer (UICC)*) / Обыр бойынша Америкалық біріккен комитеті (*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*) жіктемелерінің 6 немесе 7 нұсқалары пайдаланылды. Жалпы популяция бойынша 16,0% пациенттің ауруы <IIIВ / IV кезеңінде болды; 22,4% пациенттің ауруы IIIВ, және 61,6% – IV кезеңінде болды. 9,2% пациент жергілікті қайталанған ауруы сатысында зерттеуге қосылды, ол бастапқы жағдайын бағалау кезінде анықталды. Ісіктің аденокарциномды гистологиясы бар 15,8% пациенттің ауруы <IIIВ / IV кезеңде; ауру сатысы 15,2% пациентте – IIIВ және 69,0% пациентте – IV кезеңде болды. Аденокарциномасы бар 5,8 % пациент зерттеуге жергілікті қайталанған ауруы кезеңімен қосылды, ол бастапқы жағдайын бағалау кезінде анықталған.

Бастапқы соңғы нүкте зерттеуге енгізілген және препараттың ең болмағанда бір дозасын (ITT) алған және гистологиялық тестілеуден өткен пациенттердің популяциясы негізінде тәуелсіз сараптамалық комитеттің (IRC) бағалауы бойынша ілгерілеусіз (PFS) өміршеңдік болды. Жалпы өміршеңдік (ЖӨ) негізгі екінші соңғы нүкте болды. Тиімділіктің басқа нәтижелеріне объективті жауап, ауруды бақылау, ісік өлшемінің өзгеруі және денсаулыққа байланысты өмір сапасы кіреді. Доцетакселге нинтеданибті қосу жалпы популяция үшін үдеу немесе өлім қаупінің 21 %-ға статистикалық маңызды төмендеуіне әкелді (қауіптер қатынасы (КҚ) 0,79; 95% сенімді аралық (СА)): 0,68 - 0,92;  $p = 0,0019$ ) тәуелсіз сарапшы комитет нәтижесі бойынша. Бұл нәтиже келесі PFS талдауында расталды (КҚ 0,85, 95% СА: 0,75–0,96;  $p = 0,0070$ ), оған ЖӨ соңғы талдауы кезінде жиналған барлық құбылыстар кірді. Жалпы популяцияда жалпы өміршеңдікті талдау статистикалық маңызды деңгейге жеткен жоқ (КҚ 0,94; 95 % СА: 0,83– 1,05). Айта кететіні, гистология негізіндегі алдын ала жоспарланған талдаулар тек аденокарцинома популяциясы бойынша эксперименталды топтар арасында статистикалық тұрғыдан маңызды КҚ айырмашылығын көрсетті (16-кесте). 16-кестеде көрсетілгендей доцетакселге нинтеданибті қосу аденокарциномасы бар популяция үшін үдеу немесе өлім қаупінің 23%-ға статистикалық маңызды төмендеуіне әкелді (КҚ 0,77; 95% СА: 0,62–0,96). Осы бақылауларға сәйкес ауруды бақылау және ісік өлшемінің өзгеруі сияқты зерттеулерге байланысты соңғы нүктелер біршама жақсаруды көрсетті.

**16-кесте. LUME-Lung 1 зерттеуі үшін ісіктің аденокарциномалық гистологиясы бар пациенттер үшін тиімділік нәтижелері**

	Варгатеф + доцетаксел	Плацебо + доцетаксел
<b>Үдеусіз өміршеңдік (PFS)* – бастапқы талдау</b>		
Пациенттер, n	277	285
Өлім жағдайларының немесе үдеу саны, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Орташа PFS [айлар]	4,0	2,8
КҚ (95% СА)	0,77 (0,62; 0,96)	
Стратификацияланған лог-рангілі критерий, p мәні**	0,0193	

<b>Үдемеусіз өміршендік (PFS)* – келесі бақылауды талдау</b>		
Пациенттер, n	322	336
Өлім жағдайларының немесе үдеу саны, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Орташа PFS [айлар]	4,2	2,8
ҚҚ (95% СА)	0,84 (0,71; 1,00)	
Стратификацияланған лог-рангілі критерий, р мәні**	0,0485	
Ауруды бақылау [%]	60,2	44,0
Келіспеу коэффициенті (95% CI)+	1,93 (1,42; 2,64)	
р+ мәні	< 0,0001	
Объективті жауап [%]	4,7	3,6
Келіспеу коэффициенті (95% CI)+	1,32 (0,61; 2,93)	
р+ мәні	0,4770	
Ісік көлемінің кішіреюі [%]°	-7,76	-0,97
р мәні	0,0002	
<b>Жалпы өміршендік (ЖӨ)***</b>		
Пациенттер, n	322	336
Өлім саны, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Орташа OS [айлар]	12,6	10,3
ҚҚ (95% СА)	0,83 (0,70; 0,99)	
Стратификацияланған лог-рангілі критерий, р* мәні	0,0359	

\* PFS бастапқы талдауы ITT жалпы популяциясындағы IRC бағалауы негізінде PFS 713-ші құбылысын бақылау кезінде орындалады (аденокарциномы бар пациенттерде 332 құбылыс).

\*\*Бастапқы ECOG PS (0 немесе 1), бастапқы күйдегі мидағы метастаздар (иә немесе жоқ) және алдыңғы бевацизумабпен (иә немесе жоқ) емдеуде стратификацияланған.

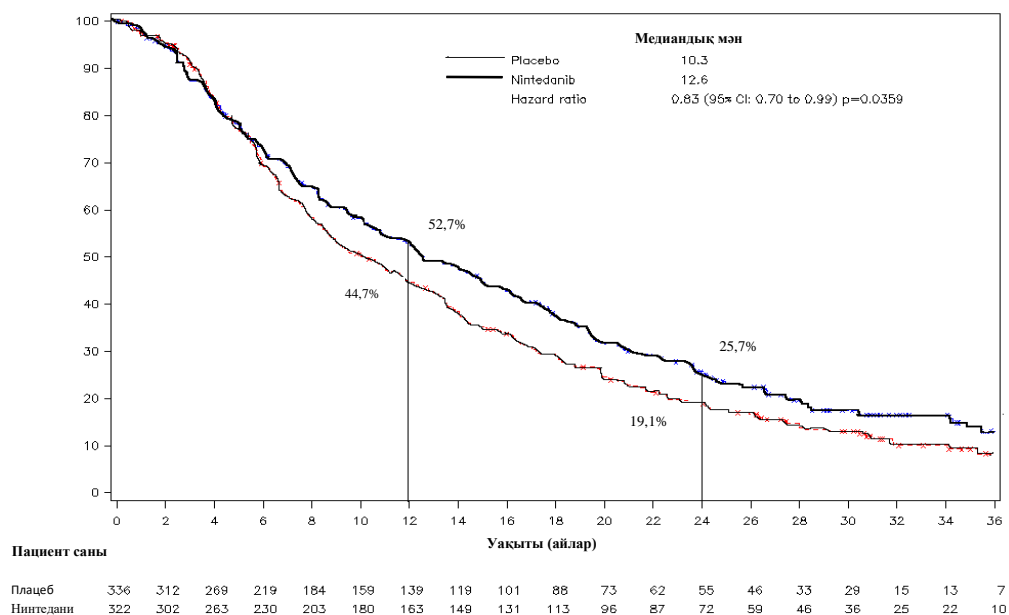
\*\*\* ЖӨ талдауы және PFS-талдау келесі бақылау кезінде ITT жалпы популяциясындағы 1121 өлім жағдайын бақылау кезінде орындалады (аденокарциномы бар пациенттерде 535 құбылыс).

+Келіспеу коэффициенті мен р мәні ECOG бастапқы балына түзету енгізе отырып, (0 немесе 1) логистикалық регрессия үлгісін пайдалана отырып алынды.

°Бастапқы деңгеймен салыстырғанда түзетілген орташа ең жақсы % өзгеріс және ECOG PS (0 немесе 1) бастапқы көрсеткішіне түзету енгізіп дисперсиялық талдау моделінде алынған р мәні, бастапқы күйдегі мидағы метастазалар (иә немесе жоқ) және бевацизумабпен алдыңғы емдеу (иә немесе жоқ).

Нинтеданибпен+доцетакселмен емдеу пайдасын растаған ЖӨ статистикалық маңызды жақсаруы аденокарциномамен ауыратын пациенттерде өлім қаупін 17% (ҚҚ 0,83, р = 0,0359) төмендету және 2,3 айға ЖӨ-нің медиандық жақсаруы (12,6 аймен салыстырғанда 10,3; 6-сурет) есебінен көрсетілді.

**6 сурет. LUME-Lung-1 зерттеуіндегі емдеу топтары бойынша аденокарцинома ісігінің гистологиясы бар пациенттерде жалпы өміршендік бойынша Каплан-Майер қисығы)**



Жоспарда алдын ала қарастырылған ауыспалы мән бойынша талдау аденокарцинома пациенттерінің популяциясына жүргізілді, олар зерттеуге қосылған кезде емдеу болжамдары ерекше нашар деп саналды, атап айтқанда, зерттеуге қосылғанға дейін бірінші тізбекті емдегеннен кейін немесе көп ұзамай аурулары өршіген пациенттер. Бұл популяция өршіген және олардың бірінші тізбегін емдеу басталғаннан бастап кемінде 9 ай бұрын зерттеуге енгізілген, бастапқы күйінде анықталған аденокарциномасы бар пациенттерді қамтыды. Бұл пациенттерді нинтеданибпен доцетаксел қосып емдеу плацебомен доцетаксел қосып емдеуге қарағанда өлім қаупін 25% азайтқан (ҚҚ 0,75; 95% СА: 0,60–0,92;  $p = 0,0073$ ). Медиандық ЖӨ 3 айға жақсарған (нинтеданиб: 10, 9 ай, плацебо: 7, 9 ай). Бірінші тізбектің терапиясының басынан бастап  $\geq 9$  айдан кейін зерттеуге енгізілген аденокарциномасы үдеген пациенттерді ретроспективті талдау кезінде, айырмашылық статистикалық мәнге жеткен жоқ (ЖӨ үшін ҚҚ: 0,89, 95% СА 0,66 - 1,19). Диагнозды анықтау сәтінде аденокарцинома сатысы <III/IV пациенттер үлесі көп болған жоқ әрі емдеу топтары бойынша теңдестірілген (плацебо: 54 пациент (16,1%); нинтеданиб: 50 пациент (15,5%)). Осы PFS бойынша пациенттер үшін ҚҚ мен ЖӨ 1,24 құрады (95% СА: 0,68, 2,28) және 1,09 (95% СА: 0,70, 1,70), тиісінше. Дегенмен іріктеу мөлшері аз болғанына қарамастан, ешбір елеулі өзара әрекеттестік болмады, ал СА кең болып, аденокарциномасы бар жалпы популяциядағы ЖӨ үшін ҚҚ-ны қамтыды.

#### Өмір сапасы

Нинтеданибпен емдеу алдын ала белгіленген жөтел, демікпе және ауырсыну симптомдары нашарлағанға дейінгі уақытты айтарлықтай өзгерткен жоқ, бірақ диарея симптомдары көрсеткішінің айтарлықтай нашарлауына әкелді. Алайда жалпы алғанда нинтеданибтің өмір сапасына әсер ететін және пациенттер өз бетінше тіркейтін жағымсыз құбылыстарсыз оң әсері байқалды.

#### QT аралығына әсері

QT/QTc көрсеткіштері бүйрек-жасушалық карциномасы бар пациенттерде сунитиниб монотерапиясымен нинтеданиб монотерапиясын салыстыратын тиісті зерттеуде тіркеліп, талданды. Бұл зерттеуде 200 мг нинтеданибтің бір реттік пероральді дозалары, сондай-ақ 15 күн ішінде тәулігіне екі рет енгізілетін 200 мг нинтеданибтің бірнеше пероральді дозалары QTcF аралығын ұлғайтқан жоқ. Дегенмен, нинтеданибті доцетакселмен біріктіріп қабылдаған кезде QT аралығын мұқият зерттеу жүргізілмеген.

#### Балалық жастағы пациенттер

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік ұсақ жасушалы емес өкпе обырымен

ауыратын балалар популяциясының барлық ішкі топтарындағы Варгатеф препаратын зерттеу нәтижелерін ұсыну міндетінен бас тартты (балаларға қолдану туралы ақпаратты 4.2-бөлімде қараңыз).

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### Сіңірілуі

Нинтеданиб тағаммен жұмсақ желатинді капсула түрінде пероральді қабылдағаннан кейін шамамен 2 - 4 сағаттан соң қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына жетеді (ауқымы 0,5–8 сағ). Сау еріктілерде 100-мг дозаның абсолютті биожетімділігі 4,69% құрады (90% СА: 3,615–6,078). Сіңуі және биожетімділігі тасымалдағыштардың әрекеті және ішінара жүйе алды метаболизм есебінен төмендейді. Дозаның тепе-теңдігі нинтеданибтің әсерін арттыру арқылы көрсетілді (доза ауқымы тәулігіне бір рет 50–450 мг және тәулігіне екі рет 150–300 мг). Плазмадағы тепе-тең концентрацияларға бір апта бойы қабылдағанда ең соңында қол жеткізілді. Тамақ ішкеннен кейін нинтеданибтің әсері, бос асқазанға қабылдаумен салыстырғанда, шамамен 20%-ға артты (СА: 95,3–152,5%), ал сіңуі кешеуілдеді (медиандық  $T_{max}$  бос асқазанға 2,00 сағ құрады; тамақпен бірге - 3,98 сағ).

### Таралуы

Нинтеданиб кемінде екі фазалы таралу фармакокинетикасымен сипатталады. Тамырға енгізгеннен кейін қатты таралу көлемі байқалған ( $V_{ss}$ : 1050 л, 45,0% gCV). Нинтеданибтің *in vitro* жағдайында адамның қан плазмасындағы нәруызбен байланысуы жоғары болды, байланысқан фракция 97,8% құрады. Сарысулық альбумин негізгі байланыстырушы нәруыз болып саналады. Нинтеданиб негізінен плазмада таралады, ал қан мен плазмадағы арақатынасы 0,869 құрайды.

### Биотрансформациясы

Нинтеданибтің негізгі метаболизмдік реакциясы эстеразалармен гидролиттік ыдырауы болып табылады, нәтижесінде BIBF 1202 еркін қышқылы түзіледі. BIBF 1202 кейіннен уридин-5-дифосфоглюкурозилтрансферазалар (UGT-ферменттер), атап айтқанда UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 және UGT 1A10 арқылы глюкуронид BIBF1202 дейін глюкуронизациялауға ұшырайды. Нинтеданибтің биотрансформациясы тек аздаған дәрежеде CYP жолдарымен байланысты, сондай-ақ CYP 3A4 басым фермент болып табылады. ADME зерттеуінде адамдағы негізгі CYP-тәуелді метаболит плазмада анықталмаған. *In vitro* жағдайында CYP-тәуелді метаболизм үлесі, күрделі эфир тобын шамамен 25 % ыдыратумен салыстырғанда шамамен 5 % құрады. Клиникаға дейінгі зерттеулерде нинтеданиб, BIBF 1202 бос қышқылы және BIBF 1202 глюкурониді CYP-ферменттерді тежемеді және ынталандырмады. Осылайша нинтеданиб пен субстраттар, CYP тежегіштер немесе индукторлар арасындағы дәрі аралық өзара байланыс күтілмейді.

### Элиминациясы

Плазманың жалпы клиренсі тамырға енгізгеннен кейін жоғары болды (CL: 1390 мл/мин, 28,8% gCV). 48 сағат ішінде өзгермеген белсенді заттың несеппен экскрециясы пероральді қабылдағаннан кейін дозаның шамамен 0,05% (31,5% gCV) құрады және венаға құйғаннан кейін дозаның шамамен 1,4% (24,2% gCV) құрады; бүйрек клиренсі 20 мл/мин (32,6% gCV) құрады. Нинтеданибті пероральді қабылдағаннан кейін радиоактивті препаратты [ $^{14}C$ ] шығарудың негізгі жолы нәжіс/өт экскрециясы болған (дозаның 93,4%-ы, 2,61% gCV). Бүйрек экскрециясының жалпы клиренске қосқан үлесі төмен болды (дозаның 0,649 %-ы, 26,3% gCV). Жалпы қалпына келу доза енгізілгеннен кейін 4 күн ішінде аяқталған болып есептелді (90%-дан жоғары). Нинтеданибті жартылай шығаратын терминалды кезең 10 және 15 сағат аралығын құрады (gCV% мәні шамамен 50% құрады).

### Сызықты (сызықты емес)

Нинтеданиб фармакокинетикасын (ФК) уақыт бойынша сызықты деп есептеуге болады

(яғни бір реттік доза деректерін көп реттік доза деректеріне экстраполяциялауға болады). Көп реттік дозаларды қабылдаған соң жинақталу  $C_{max}$  үшін 1,04 есе және  $AUC_{T,ss}$  үшін 1,38 есе болды. Нинтеданибтің минималды концентрациясы бір жылдан астам уақыт бойы тұрақты күйде қалған.

#### Дәрі аралық өзара әрекеттесу бойынша басқа да ақпарат

##### *Метаболизм*

Нинтеданиб және субстраттар, тежегіштер немесе CYP индукторлары арасындағы дәрі аралық өзара әрекеттесу күтілмейді, себебі нинтеданиб, VIBF 1202 және VIBF1202 глюкурониді клиникаға дейінгі зерттеулерде CYP-ферменттерді тежемеді және ынталандырмады және нинтеданиб елеулі дәрежеде CYP-ферменттермен зат алмасқан.

##### *Транспортер*

Нинтеданиб – P-gp субстраты. Нинтеданибтің осы тасымалдауышпен өзара әрекеттесу мүмкіндігі туралы ақпаратты 4.5-бөлімнен қараңыз. Нинтеданиб *in vitro* жағдайында OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 немесе MRP-2 субстраты емес немесе тежегіші емес екені көрсетілген. Сондай-ақ нинтеданиб BCRP субстраты болып табылмайды. *In vitro* жағдайында OCT-1, BCRP және P-gp қатысты әлсіз тежейтін мүмкіндік қана байқалды; оның клиникалық маңыздылығы төмен деп есептеледі. Дәл солай OCT-1 субстраты ретінде нинтеданибке де қатысты.

##### *Фармакокинетикалық/фармакодинамикалық өзара әрекеттер*

Жағымсыз құбылыстарды эксперименттік фармакокинетикалық талдауда нинтеданибтің жоғары әсері асқазан-ішек жағымсыз құбылыстарымен емес, әдетте бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауымен байланысты болды. Клиникалық соңғы нүктелер үшін тиімділіктің ФК талдауы жасалған жоқ. Логистикалық регрессия нинтеданибтің әсері мен DCE-MRI жауабының арасында статистикалық маңызды байланысты көрсетті.

##### Халықтың ерекше топтарындағы популяциялық фармакокинетика талдауы

Нинтеданибтің ФК қасиеттері сау еріктілерде, ИӨФ бар пациенттерде, өкпенің үдемелі фенотипі бар басқа созылмалы фиброздаушы интерстициалды аурулары (ӨИА бар пациенттерде, жүйелі склероз/склеродермиядан туындаған өкпенің интерстициалды аурулары бар пациенттерде және онкологиялық аурулары бар пациенттерде және мақсатты популяция пациенттерінде ұқсас болды. ИӨФ және ҰЕЖӨО (N = 1191) бар пациенттердің популяциялық ФК талдауының, сондай-ақ сипаттамалық зерттеулердің нәтижелері негізінде нинтеданибтің әсері жынысқа (дене салмағына түзету енгізе отырып), бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуына (креатинин клиренсін бағалау бойынша), алкогольді пайдалануға немесе P-gp генотипіне байланысты болмайды. Популяциялық ФК талдау пациенттің жасына, дене салмағына және нәсіліне қарай нинтеданибтің ықпалына орташа әсерін көрсетті (төменде қараңыз). Әсердің жеке қасиеттер арасындағы жоғары өзгергіштігі негізінде байқалатын орташа әсерлердің клиникалық маңызы жоқ деп есептеледі (4.4-бөлімді қараңыз).

##### *Жасы*

Нинтеданиб ықпалы жасқа қарай сызықты артады. «Концентрация/уақыт» ( $AUC_{T,ss}$ ) тәуелділігін сипаттайтын фармакокинетикалық қисық астындағы алаң 45 жастағы пациенттерде (5-ші процентиль) 16%-ға төмендеді және 76 жастағы пациенттерде (95-ші процентиль) медиандық жастағы (62 жас) пациенттермен салыстырғанда 13%-ға артты. Талдауда қамтылған жас аралығы 29–85 жасты құрады; популяцияның шамамен 5%-ын 75 жастан асқан адамдар құрады. Популяциялық ФК талдау моделінің негізінде  $\geq 75$  жастағы пациенттерде нинтеданибтің 65 жастан кіші пациенттермен салыстырғанда шамамен 20-25%-ға артқаны байқалды.

Балалар популяциясында зерттеулер жүргізілмеген.

##### *Дене салмағы*

Дене салмағы мен нинтеданиб әсері арасында кері корреляция байқалды.  $AUC_{T,ss}$

медиандық салмағы 71,5 кг пациентке қатысты дене салмағы 50 кг пациентте 25% артқан (5-ші процентиль) және салмағы 100 кг (95-ші процентиль) пациентте 19%-ға азайған.

#### *Нәсіл*

Нинтеданибтің орташа әсері кавказдықтармен салыстырғанда қытай, тайван және индус пациенттерде 33-50% жоғары болды, жапондықтарда 16%-ға жоғары, кәрістерде 16-22% төмен (дене салмағына түзету енгізе отырып) болды. Әсердің жеке қасиеттер арасындағы жоғары өзгергіштігі негізінде бұл әсерлердің клиникалық маңызы жоқ деп есептеледі. Негроид нәсілді адамдарға арналған деректер өте шектеулі болды, бірақ олар кавказдықтарға арналған ауқымда болды.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Сау субъектілермен салыстырғанда, бір реттік дозаларды қабылдайтын I фазаның мамандандырылған зерттеуінде  $C_{max}$  және AUC негізінде нинтеданибтің әсері бауыр функциясы жеңіл дәрежеде бұзылған еріктілерде 2,2 шамасына жоғары болды (Чайлд – Пью бойынша A класы; тиісінше 90% СА 1,3 – 3,7  $C_{max}$  үшін және 1.2 – 3,8 AUC үшін). Бауыр функциясы орташа дәрежеде бұзылған еріктілерде (Чайлд-Пью бойынша B класы) дені сау еріктілермен салыстырғанда нинтеданибтің әсері  $C_{max}$  негізінде 7,6 есе жоғары (90% СА 4,4 – 13,2) және AUC негізінде 8,7 есе жоғары (90% СА 5,7 – 13,1) болды. Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған субъектілер (Чайлд-Пью бойынша C класы) зерттелмеген.

#### *Пирфенидон қолданылатын ілеспе ем*

Нинтеданиб пен пирфенидон бір уақытта қолданылған емді ИӨФ бар пациенттердің қатысуымен фармакокинетиканы арнайы зерттеу барысында зерттеді. 1-топтағы пациенттер пирфенидон дозасын титрлегеннен кейін нинтеданибтің 150 мг бір реттік дозасын 801 мг мөлшеріне дейін тәулігіне үш рет тепе-тең жағдайда (ем қабылдаған пациенттер N=20) алды. 2-топтағы пациенттер пирфенидонмен тәулігіне үш рет 801 мг дозада тепе-тең ем алды және оларда ФК профилі тәулігіне екі рет 150 мг нинтеданибпен бір мезгілде емге дейін және кемінде 7 күннен кейін құрады (ем алған пациенттер N=17). 1-топта геометриялық орташа мәндердің түзетілген арақатынасы (90% сенімді аралық (СА))  $C_{max}$  және AUC<sub>0-tz</sub> нинтеданиб үшін тиісінше 93% (57 %–151%) және 96 % (70%–131 %) (n=12 ішкі жеке салыстырулар үшін) болды. 2-топта геометриялық орташа мәндердің түзетілген арақатынасы (90% СА) тиісінше  $C_{max,ss}$  және AUC<sub>t,ss</sub> пирфенидон үшін 97 % (86%–110%) және 95% (86%–106%) (n=12 ішкі жеке салыстырулар үшін) құрады.

Осы нәтижелер негізінде нинтеданиб пен пирфенидонды бірге қолданғанда олардың арасындағы елеулі фармакокинетикалық дәрілік өзара әрекеттестіктің ешқандай дәлелдері жоқ (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Бозентанды қолданып ілеспе емдеу*

Фармакокинетиканың арнайы зерттеуінде нинтеданибті және бозентанды бірмезгілде пайдаланып емдеу дені сау еріктілердің қатысуымен зерттелді. Сыналғандар тепе-теңдік жағдайда көп рет 125 мг бозентанды тәулігіне бір рет қабылдағанға дейін және қабылдағаннан кейін Варгатефтің 150 мг бір реттік дозасын алған. Геометриялық орташа мәндердің (90% СА) түзетілген қатынасы нинтеданибтің  $C_{max,ss}$  және AUC<sub>0-tz</sub> үшін сәйкесінше 103 % (86% - 124%) және 99% (91% - 107%) құрады, бұл нинтеданиб және бозентанды ілеспе қолданғанда нинтеданибтің фармакокинетикасын өзгертпейтінің көрсетті.

#### *Экспозиция мен жауаптың өзара байланысы*

ИӨФ және басқа да үдемелі фенотипі бар созылмалы фиброзаушы интерстициальды өкпе ауырулары (ИӨА) бар пациенттердің экспозиция-жауап талдауы қан плазмасындағы нинтеданиб экспозициясы мен АЛТ және/немесе АСТ деңгейінің жоғарылуы арасында әлсіз байланыс бар екендігін көрсетті.

Егер плазманың әсері қауіптілікті дамытатын фактор ретінде ескерусіз қалмаса да,



нақты енгізілген доза диареяның кезкелген қарқынының даму қауіпінің ең жақсы болжаушысы болуы мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз).

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

#### *Уыттылығы туралы деректер*

Егеуқұйрықтар мен тышқандардағы бір реттік дозаның уыттылығының зерттеулері нинтеданибтің жедел уыттылық әлеуетінің төмендігін көрсетті. Егеуқұйрықтарда қайталанған дозаның уыттылығын зерттеулерде жағымсыз құбылыстар (мысалы, эпифизеалдық пластиналардың қалындауы, күрек тістердің зақымдануы) негізінен нинтеданибтің әсер ету механизмімен (яғни VEGFR-2 тежеуімен) байланысты болды. Бұл өзгерістер басқа VEGFR-2 тежеуіштерінде де белгілі және осы топтағы құралдардың әсері болып саналуы мүмкін.

Тамақ тұтынудың төмендеуімен және дене салмағының жоғалуымен қатар жүретін диарея мен құсу кеміргіштер қатарына жатпайтын жануарлардағы уыттылықты зерттеуден байқалды.

Егеуқұйрықтарда, иттерде және Яван макакаларында бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауына қатысты дәлелдер болған жоқ. Диарея сияқты ауыр жағымсыз құбылыстардан туындамаған бауыр ферменттері деңгейінің әлсіз жоғарылауы тек макака-резустарда байқалды.

#### *Репродуктивті уыттылығы*

Егеуқұйрықтардың аталықтарында имплантацияға дейінгі репродуктивтік қабілетін және ерте эмбрионалдық дамуын зерттеу аталықтардың жыныстық жүйесіне және репродуктивтік қабілеттеріне әсер етуін анықтамады.

Егеуқұйрықтарда эмбриофетальді өлім және тератогендік әсерлер адам үшін ұсынылған максималды дозада (АҰМД) тәулігіне екі рет 150 мг адамда байқалатын әсерден төмен деңгейде байқалды. Осьтік қаңқаның және магистральді артериялардың дамуына әсері де субтерапиялық әсер ету деңгейлерінде байқалды.

Қояндарда эмбриофетальді өлім және тератогендік әсерлер шамамен АҰМД-дан 3 есе артық дозасында байқалды, алайда осьтік қаңқаның және эмбрион мен ұрық жүрегінің дамуына өзгеше әсері АҰМД дозасының әсерінен төмен тәулігіне екі рет 150 мг дозасымен әсер еткенде байқалды.

Егеуқұйрықтардың туғанға дейінгі және туғаннан кейінгі дамуын зерттеуде туғанға дейінгі және туғаннан кейінгі дамуына әсері АҰМД дозасынан төмен дозада әсер еткенде байқалған.

Егеуқұйрықтардың аталықтарында имплантацияға дейінгі репродуктивтік қабілетін және ерте эмбрионалдық дамуын зерттеу аталықтардың жыныстық жүйесіне және репродуктивтік қабілеттеріне әсер етуін анықтамады.

Егеуқұйрықтарда радиоактивті таңбаланған нинтеданибтің және/немесе оның метаболиттерінің аз мөлшері сүтке бөлінген (енгізілген дозаның  $\leq 0,5\%$ -ы).

Тышқан мен егеуқұйрықтардағы канцерогендіктің 2 жылдық зерттеуі нинтеданибтің канцерогендік әлеуетінің дәлелдерін анықтаған жоқ.

Гендік уыттылық зерттеуі нинтеданибтің мутагендік әлеуетін анықтаған жоқ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАР**

### **6.1 Қосымша заттар тізбесі**

Ұзындығы орташа тізбекті триглицеридтер

Қатты май

Лецитин (E322),

*Капсула қабығы:* желатин, 85% глицерин, титанның қостотығы (E171), темірдің қызыл тотығы E172 85% глицеринмен қоспада, темірдің сары тотығы E172 85% глицеринмен қоспада, тазартылған су, жазуға арналған S-1-117823 *Онакод*<sup>®</sup> сиясы

*Сия құрамы:* жылтыр шеллак (этанолда (20%) этерификацияланған 45% шеллак), пропиленгликоль (E1520), бутанол, 2-пропанол, 28% аммоний гидроксиді, темірдің қара тотығы (E172)

## **6.2 Үйлесімсіздік**

Қолданылмайды

## **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

## **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамада, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

## **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 капсуладан алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады. 6 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

## **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін қалған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары.**

Пайдаланылмаған медициналық препаратты немесе оның қалдықтарын жергілікті санитарлық талаптарға сай жою керек.

## **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

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](http://www.boehringer-ingenlheim.com)

## **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ИЕСІНІҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» Қазақстан Республикасындағы филиалы

Заңды және пошталық мекенжайы:

050008, Алматы қ., Абай даңғ. 52, «Innova Tower» БО, 7-қабат

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

e-mail: [PV\\_local\\_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

Варгатеф, жұмсақ капсулалар, 100 мг: ҚР-ДЗ-5№022499

Варгатеф, жұмсақ капсулалар, 150 мг: ҚР-ДЗ-5№022500

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ (ТІРКЕУДІ РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ) КҮНІ**

Бастапқы тіркеу күні: 28 қараша 2016 ж

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді