ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
26.04.2018 № 802
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16651/01/01
№ UA/16651/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
07.11.2018 № 2031

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАРГАТЕФ®
(VARGATEF®)

діюча речовина: нінтеданіб;
1 капсула м'яка містить 100 мг або 150 мг нінтеданібу (у вигляді езилату);
допоміжні речовини: тригліцериди середньоланцюгові, твердий жир, лецитин (соєвий) (Е 322);
оболонка капсули: желатин, гліцерин 85%, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);
чорнило чорного кольору для маркування капсул: шелак, етанол, пропіленгліколь (Е 1520), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Капсули м'які.
Основні фізико-хімічні властивості:
ВАРГАТЕФ, капсули м'які по 100 мг
Продовгуваті непрозорі м'які желатинові капсули персикового кольору, з одного боку чорним чорнилом нанесений логотип компанії «Boehringer Ingelheim» і маркування «100». Капсули містять в'язку суспензію яскраво-жовтого кольору.

ВАРГАТЕФ, капсули м'які по 150 мг
Продовгуваті непрозорі м'які желатинові капсули коричневого кольору, з одного боку чорним чорнилом нанесений логотип компанії «Boehringer Ingelheim» і маркування «150». Капсули містять в'язку суспензію яскраво-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТХ L01X E31.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Нінтеданіб є інгібітором ангіокінази потрійної дії, який блокує рецептори фактору роста ендотелію судин (VEGFR 1-3), рецепторів тромбоцитарного фактору роста (PDGFR α та β), рецептори фактору роста фібробластів (FGFR 1-3), через які здійснюється активність кінази. Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з аденозинтрифосфат (АТФ)-зв'язуючою ділянкою цих рецепторів і блокує внутрішньоклітинну передачу сигналів, яка важлива для проліферації та виживання ендотеліальних, а також периваскулярних клітин (перицитів і гладком'язових клітин судин). Крім того, нінтеданіб інгібує кінази Flt-3 (Fms-подібна білкова

тирозинкіназа), Lck (лімфоцит-специфічна білкова тирозинкіназа), Lyn (білкова тирозинкіназа lyn) та Src (протоонкогенна білкова тирозинкіназа Src).

Фармакодинаміка

Пухлинний ангіогенез – це особливий процес, що сприяє росту пухлини, прогресуванню захворювання та утворенню метастазів. Цей процес переважно запускається проангіогенними факторами, які секретуються пухлинними клітинами (а саме, VEGF і bFGF), щоб залучити ендотеліальні і периваскулярні клітини хазяїна і полегшити доставку кисню і поживних речовин через судинну систему хазяїна. У доклінічних моделях захворювання нінтеданіб в якості монотерапії ефективно протидіяв утворенню і розвитку судинної системи пухлини, що призводило до уповільнення і зупинки росту пухлини. Зокрема, лікування ксенотрансплантатів пухлини нінтеданібом призводило до швидкого зменшення щільності мікросудин пухлини, покриття перицитами судин та перфузії пухлини. Вимірювання методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії показали антиангіогенний ефект нінтеданібу у людей. Він не повністю залежав від дози, але більшість реакцій спостерігалась при дозах ≥200 мг. Логістична регресія виявила статистично значущий зв'язок ангіогенного ефекту з експозицією нінтеданібу. Ефект динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії спостерігався через 24 - 48 годин після першого прийому лікарського засобу та був збережений або навіть збільшений після тривалого лікування протягом кількох тижнів. Не встановлено взаємозв'язку відповіді, виявленої методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії, та наступного клінічно значущого зниження розміру ураження мішені, але відповідь, виявлена методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії, була пов'язана із стабілізацією захворювання.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність під час базового дослідження LUME-Lung 1 фази III

Ефективність та безпека препарату ВАРГАТЕФ досліджувалась у 1314 дорослих пацієнтів з локально розповсюдженим, метастатичним або рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів після одного попереднього циклу хіміотерапії. Термін «локально рецидивуючий» визначався як локальний рецидив пухлини без метастазів на момент включення у дослідження. У дослідження було включено 658 пацієнтів (50,1 %) з аденокарциномою, 555 пацієнтів (42,2 %) з плоскоклітинним раком та 101 пацієнт (7,7 %) з іншими гістологічними типами пухлин.

Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання нінтеданібу в дозі 200 мг перорально двічі на добу в комбінації з 75 мг/м^2 внутрішньовенного доцетакселу кожен 21 день (n = 655) або плацебо перорально двічі на добу в комбінації з 75 мг/м^2 доцетакселу кожен 21 день (n = 659). Рандомізація була стратифікована за показником загального стану (ЗС) здоров'я за шкалою Східної Об'єднаної Онкологічної Групи (ECOG) (0,1), попереднім лікуванням бевацизумабом (так, ні), наявністю метастазів в головному мозку (так, ні) та гістологією пухлини (гістологічний варіант плоскоклітинного і неплоскоклітинного раку).

Характеристики пацієнтів були збалансовані між групами лікування по загальній популяції та підгрупам пацієнтів за гістологією. У загальній популяції 72,7 % пацієнтів були чоловічої статі. Більшість пацієнтів були неазіатського походження (81,6 %), середній вік складав 60,0 років, початковий статус ЗС згідно з ECOG становив 0 (28,6 %) або 1 (71,3 %); в одного пацієнта відмічений ЗС 2 згідно з ECOG. П'ять цілих вісім десятих відсотків (5,8 %) пацієнтів мали стабільні метастази в головному мозку на момент включення в дослідження та 3,8 % отримували попереднє лікування бевацизумабом.

Стадія захворювання визначалась на момент постановки діагнозу відповідно до положення класифікації Міжнародного союзу проти раку (UICC) / Американського об'єднаного комітету раку (AJCC), видання 6 або видання 7. У загальній популяції 16,0 % пацієнтів мали захворювання стадії < IIIB/IV, 22,4 %, пацієнтів – захворювання стадії IIIB та 61,6 % пацієнтів – захворювання стадії IV. 9,2 % пацієнтів були включені у дослідження з локально рецидивуючим перебігом захворювання, як оцінювалось відносно вихідних значень. Щодо

пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу 15,8 % пацієнтів мали захворювання стадії < IIIB/IV, 15,2 % пацієнтів - захворювання стадії IIIB та 69,0 % пацієнтів – захворювання стадії IV.

5,8% пацієнтів з аденокарциномою були включені у дослідження з локально рецидивуючим перебігом захворювання, як оцінювалось відносно вихідних значень.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) за оцінками незалежного наглядового комітету (ННК), виходячи з популяції (ITT) за призначеним лікуванням та діагностикою гістологічним методом. Загальна виживаність (ЗВ) була основною вторинною кінцевою точкою. Інші результати щодо ефективності включали об'єктивну відповідь, контроль захворювання, зміну розміру пухлини та якість життя з урахуванням стану здоров'я.

Додання нінтеданібу до доцетакселу призвело до статистично значущого зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 21 % у загальній популяції пацієнтів (співвідношення ризиків (СР) 0,79; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,68 – 0,92; p = 0,0019) за рішенням незалежного наглядового комітету. Цей результат підтверджений у контрольному аналізі ВБП (СР 0,85; 95% ДІ: 0,75 – 0,96; p = 0,0070), який включав всі випадки, дані про які були зібрані під час заключного аналізу ЗВ. В рамках аналізу загальної виживаності у загальній популяції не було досягнуто статистичної значущості (СР 0,94; 95% ДІ: 0,83 – 1,05).

Слід відмітити, попередньо заплановані аналізи відповідно до гістології показали статистично значущу різницю у ЗВ між групами лікування тільки у пацієнтів з аденокарциномою (Таблиця 1).

Як наведено у Таблиці 1, додання нінтеданібу до доцетакселу призвело до статистично значущого зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 23 % у популяції пацієнтів з аденокарциномою (СР 0,77; 95% ДІ: 0,62 – 0,96). Відповідно до цих спостережень, пов'язані з дослідженням кінцеві точки, такі як контроль захворювання та зміна розміру пухлини, характеризувалися значними поліпшеннями.

Таблиця 1.

Результати щодо ефективності, отримані в рамках дослідження LUME-Lung 1 щодо пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу

	Варгатеф + Доцетаксел	Плацебо + Доцетаксел
Виживаність без прогресування (ВБП)* - первинний аналіз		
Пацієнти, n	277	285
Кількість смертей або прогресувань, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Медіана ВБП [місяці]	4,0	2,8
СР (95% ДІ)	0.77 (0.62; 0.96)	
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank**	0.0193	
Виживаність без прогресування (ВБП)* - контрольний аналіз**		
Пацієнти, n	322	336
Кількість смертей або прогресувань, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Медіана ВБП [місяці]	4,2	2,8
СР (95% ДІ)	0,84 (0,71; 1,00)	
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank**	0,0485	
Контроль захворювання [%]	60,2	44,0
Відносний ризик (95% ДІ)+	1,93 (1,42; 2,64)	
p-значення+	<0.0001	
Об'єктивна відповідь [%]	4,7	3,6
Відносний ризик (95% ДІ)+	1,32 (0,61; 2,93)	

p-значення+	0,4770	
Зменшення розмірів пухлини [%]°	-7,76	-0,97
p-значення°	0,0002	
Загальна виживаність (ЗВ)* **		
Пацієнти, n	322	336
Кількість смертей, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Медіана ЗВ [місяці]	12,6	10,3
СР (95% ДІ)	0,83 (0,70; 0,99)	
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank*	0,0359	

СР: Співвідношення ризиків; ДІ: довірчий інтервал

* Первинний аналіз показників виживаності без прогресування проведений, коли був відмічений 713-й випадок ВБП, на підставі оцінки ННК у загальній ITT популяції (332 випадки у пацієнтів з аденокарциномою).

** Стратифіковано за вихідним ЗС згідно з ECOG (0, 1), метастази в головному мозку відносно вихідних значень (так чи ні) та до лікування бевацизумабом (так чи ні).

*** Аналіз ЗВ та контрольний аналіз ВБП проведений, коли був відмічений 1121 випадок смерті у загальній ITT популяції (535 випадків у пацієнтів з аденокарциномою).

+ Відносний ризик та p-значення отримані за допомогою регресійної логістичної моделі, скоригованої відносно вихідного ЗС згідно з ECOG (0, 1).

° Скориговане середнє значення найкращої зміни -% відносно вихідних значень та p-значення на підставі моделі ANOVA, скоригованих відносно вихідних значень за шкалою ECOG (0, 1), метастази в головному мозку відносно вихідних значень (так, ні) та до лікування бевацизумабом (так, ні).

Статистично значуще покращення ЗВ на користь режиму лікування нінтеданібом і доцетакселом було продемонстроване у пацієнтів з аденокарциномою стосовно зниження ризику смерті на 17 % (СР 0.83, p = 0.0359) і покращення медіани ЗВ на 2,3 місяці (10,3 проти 12,6 місяців, Рис. 1).

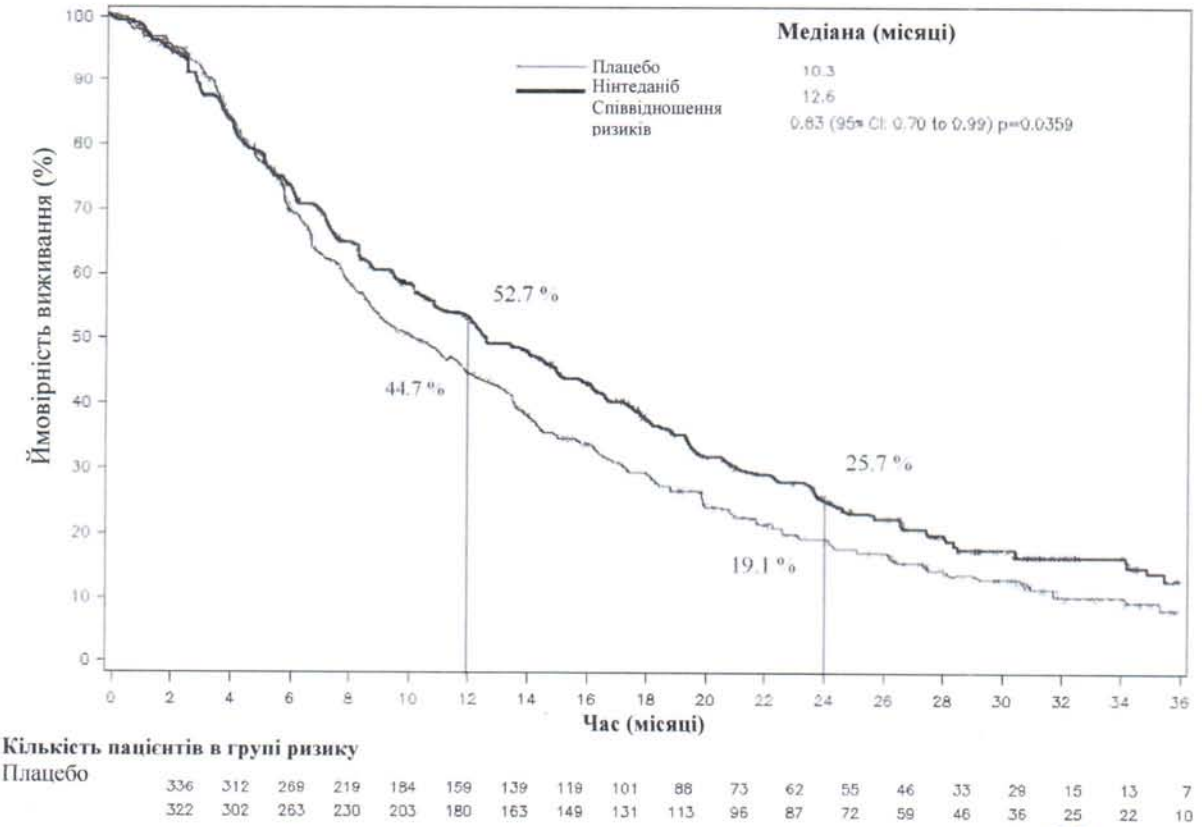


Рис. 1. Крива загальної виживаності Каплана-Мейєра у пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу за групами лікування в рамках дослідження LUME-Lung 1

Попередньо узгоджена оцінка була проведена у популяції пацієнтів з аденокарциномою, які вважались включеними у дослідження з особливо поганим прогнозом щодо лікування, а саме, пацієнтів з прогресуванням захворювання під час або невдовзі після лікування першої лінії до включення у дослідження. В цю популяцію входили ті пацієнти з аденокарциномою, які на вихідному рівні мали прогресування захворювання та були включені у дослідження менше ніж 9 місяців з моменту початку лікування першої лінії. Лікування цих пацієнтів нінтеданібом в комбінації з доцетакселом знижувало ризик смерті на 25 % порівняно з плацебо і доцетакселом (СР 0,75; 95% ДІ: 0,60 – 0,92; p = 0,0073). Медіана ЗВ покращилась на 3 місяці (нінтеданіб: 10,9 місяців; плацебо: 7,9 місяців). У ретроспективному аналізі у пацієнтів з аденокарциномою, які мали прогресування захворювання та були включені у дослідження ≥ 9 місяців з моменту початку лікування першої лінії, різниця не досягала статистичної значущості (СР для ЗВ: 0,89, 95% ДІ 0,66 – 1,19).

Відсоток пацієнтів з аденокарциномою зі стадією < IIIB/IV на момент постановки діагнозу був низьким та збалансованим в групах лікування (плацебо: 54 пацієнти (16,1 %); нінтеданіб: 50 пацієнти, (15,5 %)). СР для цих пацієнтів для ВБП та ЗВ становив 1,24 (95% ДІ: 0,68; 2,28) та 1,09 (95% ДІ: 0,70, 1.70), відповідно. Однак об'єм вибірки був незначним; не зафіксовано значної взаємодії; ДІ був широким та включав СР для ЗВ загальної популяції пацієнтів з аденокарциномою.

Якість життя

Лікування нінтеданібом суттєво не змінювало час до погіршення попередньо визначених симптомів кашлю, задишки та болю, але призводило до значного погіршення за шкалою оцінки симптомів діареї. Тим не менше, загальна користь від лікування нінтеданібом спостерігалась без негативного впливу на якість життя пацієнтів, які самостійно звернулись до лікаря.

Вплив на інтервал QT

Вимірювання інтервалу QT/комплексу QT були зроблені та проаналізовані в рамках спеціального дослідження з метою порівняння монотерапії нінтеданібом з монотерапією сунітінібом у пацієнтів з карциномою клітин нирок. В результаті цих вимірювань встановлено, що разова пероральна доза 200 мг нінтеданібу, а також багаторазові пероральні дози 200 мг нінтеданібу із прийомом в режимі двічі на добу протягом 15 днів не подовжували інтервал QT з коригуванням Фрідеріція. Однак ретельне дослідження з вивчення впливу нінтеданібу в комбінації з доцетакселом на інтервал QT не проводилось.

Діти

Європейська агенція з оцінки лікарських засобів відклала зобов'язання з представлення результатів досліджень препарату ВАРГАТЕФ в усіх підгрупах педіатричної популяції при недрібноклітинному раку легенів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації стосовно використання в педіатрії).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Максимальна концентрація нінтеданібу в плазмі крові досягається приблизно через 2–4 години після перорального прийому препарату у формі м'яких желатинових капсул під час їди (діапазон 0,5–8 годин). Абсолютна біодоступність дози 100 мг складає у здорових добровольців 4,69% (90% ДІ: 3,615–6,078). Абсорбція та біодоступність зменшуються внаслідок дії транспортера та суттєвого пресистемного метаболізму. Встановлено, що експозиція нінтеданібу збільшується пропорційно дозі (у діапазонах доз 50–450 мг один раз на добу та 150–300 мг двічі на добу). Стійкі концентрації в плазмі крові досягаються, як максимум, впродовж одного тижня після початку прийому.

Експозиція нінтеданібу збільшується після їди приблизно на 20% у порівнянні з прийомом препарату натще (ДІ: 95,3–152,5%), а всмоктування сповільнюється (медіана часу досягнення

максимальної концентрації в плазмі крові натще (t_{max}) - 2,00 години; після їди –3,98 години).

Розподіл

Розподіл нінтеданібу здійснюється шляхом двофазної кінетики. Після внутрішньовенної інфузії спостерігається великий об'єм розподілу (V_{ss}): 1050 л, геометричний коефіцієнт варіації (gCV) 45,0%).

Зв'язування нінтеданібу з білками плазми людини *in vitro* вважається значним, пов'язана фракція складає 97,8%. Основним білком, що бере участь в зв'язуванні, вважається альбумін сироватки крові. Нінтеданіб переважно розподіляється в плазмі, співвідношення кров/плазма складає 0,869.

Біотрансформація

Основною реакцією, що бере участь в метаболізмі нінтеданібу, є гідролітичне розщеплювання за допомогою естераз, що призводить до утворення вільного кислого метаболіту нінтеданібу (BIBF 1202). Надалі BIBF 1202 глюкуронізується ферментами уридін-5'-дифосфат-глюкуронозилтрасферази (UGT), а саме UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 та UGT 1A10, з утворенням глюкуроніду BIBF 1202.

Біотрансформація нінтеданібу за участю ізоферментів CYP відбувається лише незначною мірою; основну роль у цьому процесі відіграє ізофермент CYP 3A4. У дослідженні ADME у людини основний метаболіт, що утворюється за участю ізоферментів CYP, виявити в плазмі не вдалося. За даними дослідження *in vitro* CYP-залежний метаболізм складає приблизно 5%, тоді як розщеплювання, здійснюване естеразами, складає 25%.

В доклінічних дослідженнях *in vivo* BIBF 1202 не показав ефективність, незважаючи на його активність на цільових рецепторах субстанції.

Виведення

Загальний кліренс плазми після внутрішньовенної інфузії є високим (Cl:1390 мл/хв, gCV – 28,8%). Виведення із сечею незміненої активної речовини впродовж 48 годин після прийому нінтеданібу внутрішньо складає приблизно 0,05% від величини дози (gCV – 31,5%), а після внутрішньовенного введення – приблизно 1,4% (gCV – 24,2%); нирковий кліренс складає 20 мл/хв (gCV – 32,6%). Після прийому внутрішньо [^{14}C]-нінтеданібу радіоактивний матеріал виводився переважно з жовчю і виявлявся в калі (93,4% дози, gCV – 2,61%). Частка ниркової екскреції в загальному кліренсі є низькою (0,649% дози (gCV – 26,3%)). Виведення вважається повним (більше 90%) через 4 дні після прийому. Період напіввиведення нінтеданібу в термінальній стадії складає від 10 до 15 годин (gCV приблизно 50%).

Лінійність/нелінійність

Можна припустити, що фармакокінетика (ФК) нінтеданібу лінійна відносно часу (тобто дані щодо застосування разової дози можуть бути екстрапольовані на дані щодо багаторазового використання). Значення C_{max} в результаті накопичення препарату після багаторазового застосування перевищує показник C_{max} разової дози в 1,04 рази, а значення AUC_{τ} – в 1,38 рази. Мінімальні остаточні концентрації нінтеданібу залишаються стабільними протягом більше одного року.

Інша інформація про міжлікарські взаємодії

Метаболізм

Не очікуються міжлікарські взаємодії між нінтеданібом та субстратами CYP, інгібіторами CYP або індукторами CYP, оскільки нінтеданіб, BIBF 1202 та глюкуронід BIBF 1202 не інгібували або не індукували ферменти CYP під час клінічних досліджень, а також належним чином не метаболізувався ферментами CYP.

Транспортування

Нінтеданіб є субстратом P-gp. Більш детальна інформація про можливу взаємодію нінтеданібу з цим транспортером наведена в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Було показано, що нінтеданіб не є субстратом або інгібітором OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 або MRP-2 *in vitro*. Нінтеданіб також не є субстратом BCRP. Спостерігався лише слабкий інгібуючий потенціал на OCT-1, BCRP та P-gp *in vitro*, що має низьку клінічну значущість, що також може бути застосовано для нінтеданібу як субстрату OCT-1.

Взаємозв'язок між фармакокінетикою і фармакодинамікою

У дослідних фармакокінетичних аналізах побічних реакцій висока експозиція нінтеданібу як правило, була пов'язана з підвищенням рівня печінкових ферментів, а не з побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту.
Для клінічних кінцевих точок аналіз взаємозв'язку фармакокінетики з ефективністю не проводився. За допомогою методу логістичної регресії встановлений статистично значущий взаємозв'язок між експозицією нінтеданібу та впливом на зміни, які виявляються методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії.
Популяційний фармакокінетичний аналіз у особливих групах пацієнтів
Фармакокінетичні властивості нінтеданібу були порівняні у здорових добровольців, пацієнтів з онкологічними захворюваннями та пацієнтів цільової популяції. Стать (скоригована маса тіла), слабке або помірне порушення функції нирок (виміряне шляхом оцінки кліренсу креатиніну), метастази в печінці, бали за шкалою ECOG, вживання алкоголю та генотип P-gp не впливали на дію нінтеданібу.
Популяційний фармакокінетичний аналіз виявив помірний вплив віку, маси тіла та раси (див. нижче) на дію нінтеданібу. Через високу міжіндивідуальну варіабельність експозиції, що спостерігалась під час клінічного дослідження LUME-Lung-1, ці впливи не вважалися клінічно значущими. Однак рекомендується проводити ретельне спостереження за станом пацієнтів з декількома з цих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
Вік. Експозиція нінтеданібу лінійно збільшується з віком. У 45-річних пацієнтів (5-й процентиль) значення $AUC_{\tau,ss}$ було нижче на 16%, а у 76-річних пацієнтів (95-й процентиль) вище на 13% в порівнянні з пацієнтами, медіана віку яких складала 62 роки. Діапазон віку, що оцінювався в ході аналізу, складав 29–85 років; вік більше 75 років відзначався приблизно у 5% популяції пацієнтів. Дослідження у дітей не проводилися.
Маса тіла. Спостерігається зворотна кореляція між масою тіла і експозицією нінтеданібу.
У пацієнтів з масою тіла 50 кг (5-й процентиль) величина $AUC_{\tau,ss}$ збільшувалася на 25%, а у пацієнтів з масою тіла 100 кг (95-й процентиль) зменшувалася на 19% у порівнянні з пацієнтами, медіана маси тіла яких складала 71,5 кг.
Раса. Середня експозиція нінтеданібу на 33 – 50 % вища у пацієнтів-китайців, тайванців та індусів, і на 16 % вище у пацієнтів японців, тоді як у пацієнтів-корейців – на 16 - 22% нижча, ніж у пацієнтів європеоїдної раси (з поправкою на масу тіла). Через високу міжіндивідуальну варіабельність експозиції ці ефекти не були статистично значущими. Дані стосовно пацієнтів негроїдної раси є дуже обмеженими; діапазон цих даних схожий на такий у пацієнтів європеоїдної раси.
Порушення функції печінки. Під час спеціального дослідження разової дози фази I та порівняно зі здоровими пацієнтами експозиція нінтеданібу на підставі показників C_{max} та AUC була у 2,2 рази вище у добровольців з легким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлд-П'ю; 90% ДІ 1,3 – 3,7 для C_{max} та 1,2 – 3,8 для AUC, відповідно). У добровольців з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) експозиція була у 7,6 разів вища на підставі показника C_{max} (90% ДІ 4,4 – 13,2) та у 8,7- разів вища (90% ДІ 5,7 – 13,1) на підставі показника AUC, відповідно, порівняно зі здоровими добровольцями. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) не вивчались.

Клінічні характеристики.
Показання.
ВАРГАТЕФ показаний в комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з локально розповсюдженим, метастатичним чи локально рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів з ознаками аденокарциноми гістологічного типу після хіміотерапії першої лінії у дорослих.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до нінтеданібу, арахісу чи сої або до будь-якої із допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Р-глікопротеїн (P-gp)

Нінтеданіб є субстратом P-gp (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). У спеціальному дослідженні взаємодії препаратів встановлено, що спільне застосування з активним інгібітором P-gp кетоконазолом збільшує експозицію нінтеданібу, судячи з величини AUC, в 1,61 разу, а за показником C_{max} в 1,83 рази. Спеціальне дослідження взаємодії препаратів продемонструвало, що одночасне застосування рифампіцину (активного індуктора P-gp) призводить до зменшення експозиції нінтеданібу, за показником AUC на 50,3%, а за показником C_{max} на 60,3% в порівнянні із застосуванням одного нінтеданібу. Активні інгібітори P-gp (наприклад кетоконазол або еритроміцин) у разі спільного застосування з нінтеданібом можуть збільшувати експозицію останнього. У таких пацієнтів переносимість нінтеданібу потрібно ретельно відслідковувати. При виникненні побічних реакцій може бути потрібне призупинення терапії, зниження дози або відміна лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Активні індуктори P-gp (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн і препарати звіробою звичайного) можуть зменшувати експозицію нінтеданібу. Необхідно ретельно зважити супутнє застосування із нінтеданібом. .

Ізофермент цитохрому (CYP)

Ізоферменти CYP беруть лише незначну участь у біотрансформації нінтеданібу. У доклінічних дослідженнях нінтеданіб та його метаболіти (BIBF 1202 – вільний кислий метаболіт нінтеданібу і його глюкуронід BIBF 1202) не інгібували і не індукували ізоферменти CYP (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Тому вірогідність лікарських взаємодій з нінтеданібом, що ґрунтуються на метаболізмі CYP, вважається невеликою.

Одночасне застосування з іншими препаратами

Одночасне застосування нінтеданібу з доцетакселом (75 мг/м^2) не змінює фармакокінетику жодного з цих речовин у клінічно значимій мірі.

Можливість взаємодій нінтеданібу з гормональними контрацептивними засобами не вивчалася.

Особливості застосування.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Діарея була найбільш частим побічним явищем з боку шлунково-кишкового тракту; також відмічається тісний тимчасовий зв'язок між розвитком діареї і застосуванням доцетакселу (див. розділ «Побічні реакції»). Під час клінічного дослідження LUME-Lung 1 (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка») у більшості пацієнтів діарея була легкого і середнього ступеня тяжкості. У післяреєстраційний період були відмічені серйозні випадки діареї, які призвели до дегідратації та порушень електролітного балансу. Діарею слід лікувати при перших ознаках шляхом належної гідратації та протидіарейними засобами, наприклад, лоперамідом. Вона може призвести до призупинення прийому препарату, зниження дози та відміни лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Нудота і блювання, переважно слабкого або помірного ступеня тяжкості, були найчастішими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту, про які часто повідомлялося (див. розділ «Побічні реакції»). Призупинення прийому, зниження дози або припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози») може бути необхідним, незважаючи на відповідну підтримуючу терапію. Підтримуюча терапія нудоти та блювання може включати лікарські засоби з антиеметичною дією, наприклад, глюкокортикоїди, антигістамінні препарати або антагоністи 5HT3-рецепторів та адекватну гідратацію.

У разі зневоднення слід застосовувати електроліти та рідину. У разі виникнення відповідних побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту слід контролювати рівні електролітів в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Може бути необхідним призупинення прийому, зниження дози або припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2).

Нейтропенія та сепсис

Висока частота розвитку нейтропенії за критеріями CTCAE ≥ 3 спостерігалась у пацієнтів, які приймали препарат ВАРГАТЕФ в комбінації з доцетакселом порівняно з монотерапією доцетакселом. Спостерігались такі ускладнення, як сепсис або фебрильна нейтропенія.
Під час терапії слід контролювати показники крові, особливо при застосуванні одночасно з доцетакселом. Слід регулярно проводити повний аналіз крові на початку кожного циклу лікування та при максимальному зниженні рівня нейтрофілів, обумовленому проведенням хіміотерапії, пацієнтам, які застосовують нінтеданіб в комбінації з доцетакселом, та за клінічними показаннями після останнього циклу прийому комбінації.

Порушення функції печінки

З урахуванням підвищеної експозиції ризик розвитку побічних реакцій може бути підвищений у пацієнтів із слабким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда–П'ю; див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Наявні обмежені дані з безпеки по 9 пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою та помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю). Незважаючи на відсутність несподіваних висновків щодо безпеки у цих пацієнтів, дані є недостатніми для підтримання рекомендації щодо лікування пацієнтів з помірним порушенням функції печінки. Ефективність нінтеданібу не вивчалась у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю).
Безпечність, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчались у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (Клас С за шкалою Чайлда–П'ю). Лікування препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендується пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
При лікуванні нінтеданібом спостерігалися випадки пошкодження печінки, індукованого препаратом, включаючи тяжке пошкодження печінки зі смертельним результатом. Підвищенням рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глютамілтрансферази (ГГТ)) та білірубіну були оборотними при зменшенні дози або призупиненні лікування.
Рівні трансфераз, ЛФ та білірубіну слід дослідити до початку комбінованого лікування препаратом ВАРГАТЕФ та доцетакселом. Слід контролювати ці значення за клінічними показаннями або періодично під час лікування, а саме, у фазі комбінованого лікування доцетакселом на початку кожного циклу лікування та щомісяця, якщо продовжують лікування препаратом ВАРГАТЕФ у вигляді монотерапії після припинення лікування доцетакселом.
У разі встановлення відповідного підвищення рівня ферментів печінки, може бути необхідним призупинення прийому, зниження дози або припинення терапії із застосуванням препарату ВАРГАТЕФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід вивчити альтернативні причини підвищення рівня ферментів печінки та при необхідності, вжити необхідних дій. У разі змін будь-яких показників функції печінки (АСТ/АЛТ > 3 ВМН (верхня межа норми); загальний білірубін ≥2 ВМН та ЛФ < 2 ВМН), лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити. Якщо альтернативна причина не встановлена, лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід повністю припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Пацієнти з низькою масою тіла (до 65 кг), азіатського походження та жіночого полу знаходяться в групі збільшеного ризику підвищення печінкових ферментів. Експозиція нінтеданібу лінійно зростала з віком пацієнта, що також може призвести до збільшення ризику підвищення рівнів печінкових ферментів (див. розділ Фармакологічні властивості. Фармакокінетика). Для пацієнтів з цими факторами ризику рекомендується ретельний моніторинг.

Кровотечі

Пригнічення рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR) може бути пов'язано із підвищеним ризиком кровотечі.
Під час клінічного випробування (LUME-Lung 1; див. розділ 5.1) препарату ВАРГАТЕФ частота розвитку кровотеч в обох групах лікування була співставлена (див. розділ «Побічні реакції»).
Легкі або помірні носові кровотечі були найбільш частим небажаним явищем. Більшість

кровотеч з летальним наслідком були пов'язані із пухлинами. Відсутні різниці між респіраторними або фатальними кровотечами та не було повідомлень про внутрішньоцеребральні кровотечі.

Пацієнти з нещодавньою легеневою кровотечою (> 2,5 мл крові), а також пацієнти з пухлинами центральної локалізації з радіографічним доказом місцевої інвазії головних кровоносних судин або радіографічним доказом наявності кавернозних пухлин або некрозом пухлин були виключені з клінічних досліджень. Отже, препарат ВАРГАТЕФ не рекомендується застосовувати цим пацієнтам.

У післяреєстраційний період були зареєстровані несерйозні та серйозні випадки кровотечі, деякі з яких були смертельними, у тому числі у пацієнтів із антикоагулянтною терапією або без неї, або які лікувалися іншими препаратами, які могли спричинити кровотечу (інформацію стосовно клінічних даних див. «Терапевтична антикоагуляція»). У разі кровотечі, слід враховувати коригування дози, призупинення або припинення лікування, виходячи з клінічної оцінки (див. Розділ 4.2). Випадки кровотеч, які спостерігалися в післяреєстраційний період включають, але не обмежуються кровотечами з боку органів шлунково-кишкового тракту, дихальної системи та центральної нервової системи, найчастіше з боку дихальної системи.

Терапевтична антикоагуляція

Наразі немає даних про пацієнтів зі спадковою схильністю до кровотеч або пацієнтів, які одержували антикоагулянтну терапію у високих дозах до початку лікування препаратом ВАРГАТЕФ. У пацієнтів, які отримували тривалу терапію низькомолекулярними гепаринами або ацетилсаліциловою кислотою у низьких дозах, не спостерігалося підвищення частоти виникнення кровотеч. Пацієнтам, у яких розвивались тромбоемболічні події на фоні лікування препаратом та які потребували прийому антикоагулянтів, було дозволено продовжити прийом препарату ВАРГАТЕФ. Не спостерігалося підвищення частоти виникнення кровотеч. Слід регулярно спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовували антикоагулянти, такі як варфарин або фенпрокоумон, щодо змін показника протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та клінічних епізодів кровотеч.

Метастази в головному мозку

Стабільні метастази в головному мозку

Не спостерігалось підвищення частоти внутрішньомозкових кровотеч у пацієнтів, які отримали належне попереднє лікування метастазів в головному мозку, що були стабільними протягом ≥ 4 тижнів до початку лікування препаратом ВАРГАТЕФ. Однак стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати на наявність ознак та симптомів внутрішньомозкової кровотечі.

Активні метастази в головному мозку

Пацієнти з активними метастазами в головному мозку були виключені з клінічних досліджень. Цим пацієнтам не рекомендовано застосовувати препарат ВАРГАТЕФ.

Венозна тромбоемболія

Пацієнти, які застосовують препарат ВАРГАТЕФ, мають підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії, включаючи тромбоз глибоких вен. Стан пацієнтів слід ретельно контролювати на випадок розвитку тромбоемболічних подій. Лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити пацієнтам з небезпечною для життя венозною тромбоемболією.

Артеріальні тромбоемболічні події

Частота розвитку артеріальних тромбоемболічних події була порівнювальна між двома групами лікування під час дослідження 1199.13 (LUME-Lung 1) фази 3. Пацієнти з інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі були виключені з цього дослідження. Однак підвищена частота розвитку артеріальних тромбоемболічних події спостерігалась у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), які застосовували нінтеданіб у вигляді монотерапії. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, включаючи відоме захворювання коронарних артерій. Слід розглянути можливість перерви в лікуванні пацієнтів, у яких розвинулися симптоми гострої міокардіальної ішемії.

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Частота розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту була порівнювальна між групами лікування під час клінічного дослідження. Проте у зв'язку з особливостями механізму дії нінтеданібу у пацієнтів, які застосовували препарат ВАРГАТЕФ, може відзначатися підвищення ризику розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту. Особливу увагу слід приділяти лікуванню пацієнтів, які раніше піддавалися абдомінальним хірургічним втручанням або мали перфорації полих органів в анамнезі. У зв'язку з цим, препарат ВАРГАТЕФ можна застосовувати лише як мінімум через 4 тижні після обширних хірургічних втручань. Терапію препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити пацієнтам, у яких розвиваються перфорації шлунково-кишкового тракту.

Порушення загоєння ран

З огляду на механізм дії нінтеданібу, ця речовина може негативно впливати на загоєння ран. У дослідженні LUME-Lung 1 збільшення частоти порушень загоєння ран не спостерігалося. Спеціальних досліджень, в яких вивчався б вплив нінтеданібу на загоєння ран, не проводилося. Тому лікування препаратом ВАРГАТЕФ має починатися або поновлюватися (якщо здійснювалася перерва у зв'язку з хірургічним втручанням) з урахуванням клінічної оцінки про адекватність загоєння рани.

Вплив на інтервал QT

Жодних ознак подовження інтервалу QT при застосуванні нінтеданібу в рамках програми клінічних досліджень не виявлено (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Оскільки відомо, що деякі інші інгібітори тирозинкінази впливають на QT, слід з обережністю призначати нінтеданіб пацієнтам, які знаходяться в групі ризику подовження комплексу QT.

Алергічні реакції

Відомо, що продукти лікувального харчування з вмістом сої спричиняють алергічні реакції, у тому числі тяжкий анафілактичний шок, в осіб із алергією на сою. Пацієнти з відомою алергією на арахісовий білок знаходяться в групі ризику розвитку тяжких реакцій на препарати із вмістом сої.

Особливі групи пацієнтів

Під час дослідження 1199.13 (LUME-Lung 1) спостерігалась висока частота розвитку серйозних побічних явищ у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг, які застосовували нінтеданіб і доцетаксел, порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 50 кг; однак кількість пацієнтів з масою тіла менше 50 кг була низькою. Отже, слід ретельно контролювати стан пацієнтів з масою тіла < 50 кг.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у жінок

Нінтеданіб може чинити негативний вплив на плід людини. Жінкам репродуктивного віку, що приймають препарат ВАРГАТЕФ, слід рекомендувати уникати вагітності. Їм потрібно порадити використовувати надійні методи контрацепції під час застосування препарату і протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози препарату Варгатеф. Оскільки дія нінтеданібу на метаболізм та ефективність гормональних контрацептивів не вивчалася, другим методом запобігання вагітності повинен стати бар'єрний метод.

Вагітність

Спеціальних досліджень щодо застосування препарату ВАРГАТЕФ під час вагітності у людини не проводилося, проте в доклінічних дослідженнях у тварин встановлена репродуктивна токсичність цієї активної речовини. Оскільки нінтеданіб може мати ембріотоксичну дію у людини, його не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан не вимагає проведення лікування. Перед тим, як розпочати лікування препаратом ВАРГАТЕФ, слід провести тест на вагітність. Пацієнткам слід негайно повідомити лікаря про розвиток вагітності під час терапії препаратом ВАРГАТЕФ.

Якщо під час терапії препаратом ВАРГАТЕФ розвивається вагітність, пацієнтку необхідно проінформувати про потенційну небезпеку ембріотоксичної дії препарату. Також слід розглянути питання про припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ.

Годування груддю

Відсутні дані про виділення нінтеданібу і його метаболітів в грудне молоко людини. У доклінічних дослідженнях показано, що у тварин в період лактації в грудне молоко проникає невелика кількість нінтеданібу та його метаболітів (≤ 0,5% від величини дози, що застосовувалася). Тому не можна виключити ризик для новонароджених і грудних дітей. Під час лікування препаратом ВАРГАТЕФ годування груддю слід припинити.

Фертильність

У доклінічних дослідженнях ознак порушень фертильності у самців виявлено не було. Відсутні дані щодо людей і тварин про потенційний вплив нінтеданібу на жіночу фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ВАРГАТЕФ має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Під час застосування препарату ВАРГАТЕФ пацієнтам потрібно рекомендувати дотримуватися обережності при управлінні транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Дози

Рекомендована доза нінтеданібу становить 200 мг двічі на добу, приблизно через кожні 12 годин, з 2 по 21 день 21-денного циклу хіміотерапії доцетакселом в стандартному режимі.

Варгатеф не слід застосовувати в той самий день, коли вводиться доцетаксел (= День 1).

Якщо будь-яка доза препарату була пропущена, то слід продовжити прийом препарату в початково рекомендованій дозі за розкладом наступного прийому препарату. Індивідуальні добові дози нінтеданібу не мають перевищувати рекомендовану дозу для того, щоб компенсувати пропущену дозу. Не слід перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу 400 мг.

Пацієнти можуть продовжувати терапію нінтеданібом після припинення прийому доцетакселу до досягнення клінічного ефекту або до розвитку неприйнятної токсичності.

Дози, способи застосування та зміни дози доцетакселу наведені у відповідній інструкції для медичного застосування для доцетакселу.

Коригування дози

Як початковий захід для контролю за побічними реакціями (див. Таблиці 2 та 3), слід тимчасово припинити застосування нінтеданібу до зменшення специфічної побічної реакції до рівня, який би дозволив продовжити лікування (до ступеня 1 або початкового рівня).

Лікування нінтеданібом може бути відновлене в зниженій дозі. Коригування дози з кроком у 100 мг на добу (а саме, зниження дози на 50 мг) на підставі індивідуальної безпеки та переносимості рекомендується, як зазначено у Таблиці 2 та Таблиці 3.

У разі додаткового розвитку побічної(-их) реакції(-й), а саме, якщо пацієнт не переносить дозу 100 мг двічі на добу, лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід зовсім припинити. У разі підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ)/ аланін-амінотрансферази (АЛТ) більш ніж в 3 рази вище за верхню межу норми одночасно з підвищенням рівня загального білірубіну ≥ 2 рази за верхню межу норми та лужної фосфатази (ЛФ) < 2 рази за верхню межу норми (див. Таблицю 2) лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід призупинити. Якщо альтернативна причина не встановлена, застосування препарату ВАРГАТЕФ слід повністю припинити (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

Рекомендоване коригування дози препарату ВАРГАТЕФ (нінтеданіб) у разі розвитку діареї, блювання та інших гематологічних та негематологічних побічних реакцій

Побічна реакція за критеріями CTCAE*	**Коригування дози**
Діарея ≥ ступеня 2 понад 7 днів поспіль незважаючи на лікування протидіарейними	Після припинення лікування та повернення до ступеня 1 або вихідного рівня, зниження дози з

засобами ***АБО*** Діарея ≥ ступеня 3, незважаючи на лікування протидіарейними засобами	200 мг двічі на добу на 150 мг двічі на добу та якщо друге зниження дози є необхідним – з 150 мг двічі на добу на 100 мг двічі на добу.
Блювання ≥ ступеня 2 ***ТА/АБО*** Нудота ≥ ступеня 3, незважаючи на лікування протиблювотними засобами	
Інші негематологічні або гематологічні побічні реакції ≥ ступеня 3	

* CTCAE: Загальна термінологія критеріїв побічних явищ

Таблиця 3.

Рекомендоване коригування дози препарату ВАРГАТЕФ (нінтеданіб) у разі підвищення рівня АСТ та/або АЛТ та білірубіну

Підвищення рівня АСТ / АЛТ та білірубіну	**Коригування дози**
Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 2,5 за верхню межу норми одночасно із підвищенням рівня загального білірубіну≥1,5 ВМН ***АБО*** Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 5 х ВМН	Після припинення лікування та повернення рівня трансамінази ≤2,5 ВМН одночасно із поверненням рівня білірубіну до нормального значення, зниження дози з 200 мг двічі на добу на 150 мг двічі на добу та якщо друге зниження дози є необхідним – з 150 мг двічі на добу на 100 мг двічі на добу.
Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 3 х ВМН одночасно із підвищенням рівня загального білірубіну ≥ 2 х ВМН та ЛФ < 2 х ВМН	Якщо альтернативна причина не встановлена, ВАРГАТЕФ слід припинити

АСТ: аспартатамінотрансфераза; АЛТ: аланін-амінотрансфераза ЛФ: лужна фосфатаза; ВМН: верхня межа норми

Особливі групи пацієнтів

Дитячий вік

Безпечність та ефективність застосування препарату ВАРГАТЕФ дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Не відзначено жодних загальних відмінностей з точки зору безпеки та ефективності застосування препарату літнім пацієнтам.

Під час проведення базового дослідження 1199.13 85 пацієнтів (12,9 % пацієнтів з гістологічно виявленою аденокарциномою) були у віці ≥ 70 років (середній вік: 72 років, діапазон: 70 - 80 років) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Коригування початкової дози препарату залежно від віку пацієнта не потрібне. (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Раса та маса тіла

На підставі даних популяційного фармакокінетичного аналізу *теоретично* коригувати дозу препарату ВАРГАТЕФ не потрібно (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Дані з безпеки щодо пацієнтів негроїдної та афро-американської раси обмежені.

Порушення функції нирок

Нирками виводиться менше 1% разової дози нінтеданібу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості коригувати початкову дозу не потрібно. Для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) безпека, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчалися.

Порушення функції печінки

Нінтеданіб виводиться переважно з жовчю/калом (> 90%). Дія посилюється у пацієнтів із порушенням функції печінки (клас А та клас В за шкалою Чайлда–П'ю; див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).
На підставі даних клінічних досліджень коригувати початкову дозу не потрібно пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за шкалою Чайлда–П'ю). Обмежені дані з безпеки по 9 пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) є недостатніми, щоб характеризувати цю популяцію. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) безпека, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчалася. Тому лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки помірного (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) і тяжкого (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) ступеня препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).
Спосіб застосування
ВАРГАТЕФ призначений для перорального застосування. Капсули слід приймати переважно з їжею, ковтати цілими, запиваючи водою; їх не потрібно розжовувати чи подрібнювати.

Діти.
Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.
Симптоми
Найвища разова доза нінтеданібу, яка застосовувалась під час проведення досліджень фази I, становила 450 мг один раз на добу. Зафіксовані випадки передозування у двох пацієнтів при застосуванні препарату в максимальній дозі 600 мг двічі на добу впродовж восьми днів. Небажані явища, що спостерігалися, були порівнянні з відомим профілем безпеки нінтеданібу: збільшення активності ферментів печінки і порушення з боку ШКТ. Обидва пацієнти повністю відновилися після небажаних явищ.
Лікування
Специфічного антидоту або способу лікування передозування нінтеданібу немає. У разі передозування необхідно відмінити препарат і проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.
Короткий опис профілю безпеки
Дані з безпеки, наведені в розділах нижче, базуються на підставі результатів глобального, подвійного сліпого, рандомізованого базового дослідження фази III 1199.13 (LUME-Lung 1), у ході якого порівнювалося лікування нінтеданібом і доцетакселом з курсом лікування плацебо і доцетакселом у пацієнтів з локально розповсюдженим або метастатичним чи рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів після хіміотерапії першої лінії та на основі даних, які спостерігалися протягом пост маркетингового періоду. Найбільш частими побічними реакціями на фоні застосування нінтеданібу були діарея, підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ та АСТ) та блювання. В таблиці 4 підсумовані побічні реакції відповідно до класів систем органів. Для одержання інформації стосовно лікування окремих побічних реакцій див. розділ «Особливості застосування». Інформація про окремі побічні реакції, що спостерігались під час проведення дослідження LUME-Lung 1, наведена нижче.

Перелік побічних реакцій (ПР)
У таблиці 4 підсумована частота побічних реакцій, про які повідомлялося під час проведення базового дослідження LUME-Lung 1, у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів з ознаками аденокарциноми гістологічного типу (n = 320) або у пост маркетинговий період. Побічні явища наведені відповідно до частоти виникнення: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (≥ 1/1,000 до < 1/100), поодинокі (≥ 1/10,000 до < 1/1,000), рідкісні (< 1/10 000), невідомо (неможливо встановити за наявними даними).
У межах кожної групи за частотою небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
26.04.2018 № 802
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16651/01/01
№ UA/16651/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
07.11.2018 № 2031

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

▼ *Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу, що дасть змогу швидко визначати нову інформацію з безпеки. Звертаємося з проханням до працівників закладів охорони здоров'я повідомляти про підозрювані побічні реакції. Див. розділ 4.9 для отримання інформації стосовно способу повідомлення про побічні реакції.*

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ВАРГАТЕФ®, капсули м'які по 100 мг
ВАРГАТЕФ®, капсули м'які по 100 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

ВАРГАТЕФ, капсули м'які по 100 мг
1 капсула м´яка містить 100 мг нінтеданібу (у вигляді езилату).
Допоміжні речовини з відомою дією: 1 капсула м´яка містить 1,2 мг соєвого лецитину.

ВАРГАТЕФ, капсули м'які по 150 мг
1 капсула м´яка містить 150 мг нінтеданібу (у вигляді езилату).
Допоміжні речовини з відомою дією: 1 капсула м´яка містить 1,8 мг соєвого лецитину.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Капсула м'яка (капсула)
Продовгуваті непрозорі м'які желатинові капсули персикового кольору, з одного боку яких чорним кольором надрукований символ компанії «Берінгер Інгельхайм» і «100». Капсули містять в'язку суспензію яскраво-жовтого кольору.
Продовгуваті непрозорі м'які желатинові капсули коричневого кольору, з одного боку яких чорним кольором надрукований символ компанії «Берінгер Інгельхайм» і «150». Капсули містять в'язку суспензію яскраво-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

ВАРГАТЕФ показаний в комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з локально розповсюдженим, метастатичним чи локально рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів з ознаками аденокарциноми гістологічного типу після хіміотерапії першої лінії у дорослих.

4.2 Дози та спосіб застосування

Лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Дози

Рекомендована доза нінтеданібу становить 200 мг двічі на добу приблизно через кожні 12 годин, з 2 по 21 день 21-денного циклу хіміотерапії доцетакселом в стандартному режимі.

ВАРГАТЕФ не слід застосовувати в той самий день, коли вводиться доцетаксел (= День 1).

Якщо будь-яка доза препарату була пропущена, то слід продовжити прийом препарату в початково рекомендованій дозі за розкладом наступного прийому препарату. Індивідуальні добові дози нінтеданібу не мають перевищувати рекомендовану дозу для того, щоб компенсувати пропущену дозу. Не слід перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу 400 мг.

Пацієнти можуть продовжувати терапію нінтеданібом після припинення прийому доцетакселу до досягнення клінічного ефекту або до розвитку неприйнятної токсичності.

Дози, способи застосування та зміни дози доцетакселу наведені у відповідній інформації по доцетакселу.

Коригування дози

Як початковий захід для контролю за побічними реакціями (див. Таблиці 1 та 2), слід тимчасово припинити застосування нінтеданібу до зменшення специфічної побічної реакції до рівня, який би дозволив продовжити лікування (до ступеня 1 або початкового рівня).

Лікування нінтеданібом може бути відновлене в пониженій дозі. Коригування дози з кроком у 100 мг на добу (а саме, зниження дози на 50 мг) на підставі індивідуальної безпеки та переносимості рекомендується, як зазначено у Таблиці 1 та Таблиці 2.

У разі додаткового розвитку побічної(-их) реакції(-й), а саме, якщо пацієнт не переносить дозу 100 мг двічі на добу, лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід зовсім припинити. У разі підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ)/ аланін-амінотрансферази (АЛТ) більш ніж в 3 рази вище за верхню межу норми одночасно з підвищенням рівня загального білірубіну ≥ 2 рази за верхню межу норми (ВМН) та лужної фосфатази (ЛФ) < 2 рази за верхню межу норми (див. Таблицю 2) лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід призупинити. Якщо альтернативна причина не встановлена, застосування препарату ВАРГАТЕФ слід повністю припинити (див. також розділ 4.5).

Таблиця 1.

Рекомендоване коригування дози препарату ВАРГАТЕФ (нінтеданіб) у разі розвитку діареї, блювання та інших гематологічних та негематологічних побічних реакцій

Побічна реакція за критеріями CTCAE*	**Коригування дози**
Діарея ≥ ступеня 2 понад 7 днів поспіль незважаючи на лікування протидіарейними засобами ***АБО*** Діарея ≥ ступеня 3, незважаючи на лікування протидіарейними засобами	Після припинення лікування та повернення до ступеня 1 або вихідного рівня, зниження дози з 200 мг двічі на добу на 150 мг двічі на добу та якщо друге зниження дози є необхідним – з 150 мг двічі на добу на 100 мг двічі на добу.
Блювання ≥ ступеня 2 ***ТА/АБО*** Нудота ≥ ступеня 3, незважаючи на лікування протиблювотними засобами	

Інші негематологічні або гематологічні побічні реакції ≥ ступеня 3	

* CTCAE: Загальна термінологія критеріїв побічних явищ

Таблиця 2

Рекомендоване коригування дози препарату ВАРГАТЕФ (нінтеданіб) у разі підвищення рівня АСТ та/або АЛТ та білірубіну

Підвищення рівня АСТ / АЛТ та білірубіну	**Коригування дози**
Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 2,5 за верхню межу норми одночасно із підвищенням рівня загального білірубіну ≥1,5 за верхню межу норми ***АБО*** Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 5 х за верхню межу норми	Після припинення лікування та повернення рівня трансамінази ≤ 2,5 за верхню межу норми одночасно із поверненням рівня білірубіну до нормального значення, зниження дози з 200 мг двічі на добу на 150 мг двічі на добу та якщо друге зниження дози є необхідним – з 150 мг двічі на добу на 100 мг двічі на добу.
Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 3 х за верхню межу норми одночасно із підвищенням рівня загального білірубіну ≥ 2 х за верхню межу норми та ЛФ < 2 х за верхню межу норми	Якщо альтернативна причина не встановлена, ВАРГАТЕФ слід припинити

АСТ: аспартатамінотрансфераза; АЛТ: аланін-амінотрансфераза; ЛФ: лужна фосфатаза; ВМН: верхня межа норми

Особливі групи пацієнтів

Дитячий вік

Безпечність та ефективність застосування препарату ВАРГАТЕФ дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Не відзначено жодних загальних відмінностей з точки зору безпеки та ефективності застосування препарату літнім пацієнтам.

Під час проведення базового дослідження 1199.13 85 пацієнтів (12,9 % пацієнтів з гістологічно виявленою аденокарциномою) були у віці ≥ 70 років (середній вік: 72 років, діапазон: 70 - 80 років) (див. розділ 5.1). Коригування дози препарату залежно від віку пацієнта не потрібне. (див. розділ 5.2).

Раса та маса тіла

На підставі даних популяційного фармакокінетичного аналізу *теоретично* коригувати дозу препарату ВАРГАТЕФ не потрібно (див. розділ 5.2). Дані з безпеки щодо пацієнтів негроїдної та афро-американської раси обмежені.

Порушення функції нирок

Нирками виводиться менше 1% разової дози нінтеданібу (див. розділ 5.2). Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості коригувати початкову дозу не потрібно. Для пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) безпечність, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчалися.

Порушення функції печінки

Нінтеданіб виводиться переважно з жовчю/калом (> 90 %). Дія посилюється у пацієнтів із порушенням функції печінки (клас А та клас В за шкалою Чайлда–П'ю; див. розділ 5.2). На підставі даних клінічних досліджень коригувати початкову дозу не потрібно пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за шкалою Чайлда–П'ю). Обмежені дані з безпеки по 9 пацієнтам з помірним порушенням функції

печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) є недостатніми, щоб характеризувати цю популяцію. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) безпека, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчалась. Тому лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки помірного (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) і тяжкого (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) ступеня препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендується (див. розділи 4.5 та 5.2).

Спосіб застосування

ВАРГАТЕФ в капсулах слід застосовувати перорально, переважно з їжею, ковтати цілими, запиваючи водою; їх не потрібно розжовувати чи подрібнювати.

4.3 Діти

Європейська агенція з оцінки лікарських засобів відклала зобов'язання з представлення результатів досліджень препарату ВАРГАТЕФ в усіх підгрупах педіатричної популяції при недрібноклітинному раку легенів (див. розділ 4.2 для отримання інформації стосовно використання в педіатрії).

4.4 Протипоказання

Підвищена чутливість до нінтеданібу, арахісу чи сої або до будь-якої із допоміжних речовин, перерахованих у розділі 6.1.

4.5 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Діарея була найбільш частим побічним явищем з боку шлунково-кишкового тракту; також відмічається тісний тимчасовий зв'язок між розвитком діареї і застосуванням доцетакселу (див. розділ 4.9). Під час клінічного дослідження LUME-Lung 1 (див. розділ 5.1) у більшості пацієнтів діарея була легкого і середнього ступеня тяжкості. У післяреєстраційний період були відмічені серйозні випадки діареї, які призвели до дегідратації та порушень електролітного балансу. Діарею слід лікувати при перших ознаках шляхом належної гідратації та протидіарейними засобами, наприклад, лоперамідом. Вона може призвести до призупинення прийому препарату, зниження дози та відміни лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2).

Нудота та блювання, переважно слабкого або помірного ступеня тяжкості, були найчастішими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ 4.9). Призупинення прийому, зниження дози або припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2) може бути необхідним, незважаючи на відповідну підтримуючу терапію. Підтримуюча терапія нудоти та блювання може включати лікарські засоби з антиеметичною дією, наприклад, глюкокортикоїди, антигістамінні препарати або антагоністи 5НТ3-рецепторів та адекватну гідратацію.

У разі зневоднення слід застосовувати електроліти та рідину. У разі виникнення відповідних побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту слід контролювати рівні електролітів в плазмі крові. Може бути необхідним призупинення прийому, зниження дози або припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2).

Нейтропенія та сепсис

Висока частота розвитку нейтропенії за критеріями CTCAE $\geq$ 3 спостерігалась у пацієнтів, які приймали препарат ВАРГАТЕФ в комбінації з доцетакселом порівняно з лікуванням доцетакселом в якості монотерапії. Спостерігались такі ускладнення, як сепсис або фебрильна нейтропенія.

Під час терапії слід контролювати показники крові, особливо при застосуванні одночасно з доцетакселом. Слід регулярно проводити повний аналіз крові на початку кожного циклу лікування та при максимальному зниженні рівня нейтрофілів, обумовленому проведенням хіміотерапії, пацієнтам, які застосовують нінтеданіб в

комбінації з доцетакселом, та за клінічними показаннями після останнього циклу прийому комбінації.

Порушення функції печінки

З урахуванням підвищеної експозиції ризик розвитку побічних реакцій може бути підвищений у пацієнтів зі слабким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда–П'ю; див. розділи 4.2 та 5.2). Наявні обмежені дані з безпеки про 9 пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою та помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю). Незважаючи на відсутність несподіваних висновків щодо безпеки у цих пацієнтів, дані є недостатніми для підтримання рекомендації щодо лікування пацієнтів з помірним порушенням функції печінки. Ефективність нінтеданібу не вивчалась у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю).

Безпечність, ефективність та фармакокінетика нінтеданібу не вивчались у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (Клас С за шкалою Чайлда–П'ю). Лікування препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендується пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції печінки (див. розділ 4.2).

При лікуванні нінтеданібом спостерігалися випадки пошкодження печінки, індукованого препаратом, включаючи тяжке пошкодження печінки зі смертельним результатом. Підвищенням рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глютамілтрансферази (ГГТ)) та білірубіну були в оборотними при зменшенні дози або призупиненні лікування.

Рівні трансфераз, ЛФ та білірубіну слід дослідити до початку комбінованого лікування препаратом ВАРГАТЕФ та доцетакселом. Слід контролювати ці значення за клінічними показаннями або періодично під час лікування, а саме, у фазі комбінованого лікування доцетакселом на початку кожного циклу лікування та щомісяця, якщо продовжують лікування препаратом ВАРГАТЕФ у вигляді монотерапії після припинення лікування доцетакселом.

У разі встановлення відповідного підвищення рівня ферментів печінки, може бути необхідним призупинення прийому, зниження дози або припинення терапії із застосуванням препарату ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2). Слід вивчити альтернативні причини підвищення рівня ферментів печінки та при необхідності, вжити необхідних дій. У разі змін будь-яких показників функції печінки (АСТ/АЛТ > 3 ВМН; загальний білірубін≥2 ВМН та ЛФ < 2 ВМН), лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити. Якщо альтернативна причина не встановлена, лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід повністю припинити (див. розділ 4.2).

Пацієнти з низькою масою тіла (до 65 кг), азіатського походження та жіночого полу знаходяться в групі збільшеного ризику підвищення печінкових ферментів. Експозиція нінтеданібу лінійно зростала з віком пацієнта, що також може призвести до збільшення ризику підвищення рівнів печінкових ферментів (див. розділ 5.2). Для пацієнтів з цими факторами ризику рекомендується ретельний моніторинг.

Кровотечі

Пригнічення рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR) може бути пов'язано із підвищеним ризиком кровотечі. Під час клінічного випробування (LUME-Lung 1; див. розділ 5.1) препарату ВАРГАТЕФ частота розвитку кровотеч в обох групах лікування була співставлена (див. розділ 4.9).

Легкі або помірні носові кровотечі були найбільш частим небажаним явищем. Більшість кровотеч з летальним наслідком були пов'язані із пухлинами. Відсутні різниці між респіраторними або фатальними кровотечами та не було повідомлень про внутрішньоцеребральні кровотечі.

Пацієнти з нещодавною легеневою кровотечею (> 2,5 мл крові), а також пацієнти з пухлинами центральної локалізації з радіографічним доказом місцевої інвазії головних кровоносних судин або радіографічним доказом наявності кавернозних пухлин або некрозом пухлин були виключені з клінічних досліджень. Отже, препарат ВАРГАТЕФ не рекомендується застосовувати цим пацієнтам.

У післяреєстраційний період були зареєстровані несерйозні та серйозні випадки кровотечі, деякі з яких були смертельними, у тому числі у пацієнтів із антикоагулянтною терапією або без неї, або які лікувалися іншими препаратами, які могли спричинити кровотечу (інформацію стосовно клінічних даних див. «Терапевтична антикоагуляція»). У разі кровотечі, слід враховувати коригування дози, призупинення або припинення лікування, виходячи з клінічної оцінки (див. Розділ 4.2). Випадки кровотеч, які спостерігалися в післяреєстраційний період включають, але не обмежуються кровотечами з боку органів шлунково-кишкового тракту, дихальної системи та центральної нервової системи, найчастіше з боку дихальної системи.

Терапевтична антикоагуляція

Наразі немає даних про пацієнтів зі спадковою схильністю до кровотеч або пацієнтів, які одержували антикоагулянтну терапію у високих дозах до початку лікування препаратом ВАРГАТЕФ. У пацієнтів, які отримували тривалу терапію низькомолекулярними гепаринами або ацетилсаліциловою кислотою у низьких дозах, не спостерігалося підвищення частоти виникнення кровотеч. Пацієнтам, у яких розвивались тромбоемболічні події на фоні лікування препаратом та які потребували прийому антикоагулянтів, було дозволено продовжити прийом препарату ВАРГАТЕФ . Не спостерігалося підвищення частоти виникнення кровотеч. Слід регулярно спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовували антикоагулянти, такі як варфарин або фенпрокоумон, щодо змін показника протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та клінічних епізодів кровотеч.

Метастази в головному мозку

Стабільні метастази в головному мозку

Не спостерігалось підвищення частоти внутрішньомозкових кровотеч у пацієнтів, які отримали належне попереднє лікування метастазів в головному мозку, що були стабільними протягом ≥ 4 тижнів до початку лікування препаратом ВАРГАТЕФ . Однак стан таких пацієнтів слід ретельно контролювати на наявність ознак та симптомів внутрішньомозкової кровотечі.

Активні метастази в головному мозку

Пацієнти з активними метастазами в головному мозку були виключені з клінічних досліджень. Цим пацієнтам не рекомендовано застосовувати препарат ВАРГАТЕФ .

Венозна тромбоемболія

Пацієнти, які застосовують препарат ВАРГАТЕФ , мають підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії, включаючи тромбоз глибоких вен. Стан пацієнтів слід ретельно контролювати на випадок розвитку тромбоемболічних подій. Лікування препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити пацієнтам з небезпечною для життя венозною тромбоемболією.

Артеріальні тромбоемболічні події

Частота розвитку артеріальних тромбоемболічних події була порівнювальна між двома групами лікування під час дослідження 1199.13 (LUME-Lung 1) фази 3. Пацієнти з інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі були виключені з цього дослідження. Однак підвищена частота розвитку артеріальних тромбоемболічних події спостерігалась у пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), які застосовували нінтеданіб у вигляді монотерапії. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, включаючи відоме захворювання коронарних артерій. Слід розглянути можливість перерви в лікуванні пацієнтів, у яких розвинулися

симптоми гострої міокардіальної ішемії.

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Частота розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту була порівнювальна між групами лікування під час клінічного дослідження. Проте у зв'язку з особливостями механізму дії нінтеданібу у пацієнтів, які застосовували препарат ВАРГАТЕФ , може відзначатися підвищення ризику розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту. Особливу увагу слід приділяти лікуванню пацієнтів, які раніше піддавалися абдомінальним хірургічним втручанням або мали перфорації полих органів в анамнезі. У зв'язку з цим, препарат ВАРГАТЕФ можна застосовувати лише як мінімум через 4 тижні після обширних хірургічних втручань. Терапію препаратом ВАРГАТЕФ слід припинити пацієнтам, у яких розвиваються перфорації шлунково-кишкового тракту.

Порушення загоєння ран

З огляду на механізм дії нінтеданібу, ця речовина може негативно впливати на загоєння ран. У дослідженні LUME-Lung 1 збільшення частоти порушень загоєння ран не спостерігалося. Спеціальних досліджень, в яких вивчався б вплив нінтеданібу на загоєння ран, не проводилося. Тому лікування препаратом ВАРГАТЕФ має починатися або поновлюватися (якщо здійснювалася перерва у зв'язку з хірургічним втручанням) з урахуванням клінічної оцінки про адекватність загоєння рани.

Вплив на інтервал QT

Жодних ознак подовження інтервалу QT при застосуванні нінтеданібу в рамках програми клінічних досліджень не виявлено (див. розділ 5.1).

Оскільки відомо, що деякі інші інгібітори тирозинкінази впливають на QT, слід з обережністю призначати нінтеданіб пацієнтам, які знаходяться в групі ризику подовження комплексу QT.

Алергічні реакції

Відомо, що продукти лікувального харчування з вмістом сої спричиняють алергічні реакції, у тому числі тяжкий анафілактичний шок, в осіб із алергією на сою. Пацієнти з відомою алергією на арахісовий білок знаходяться в групі ризику розвитку тяжких реакцій на препарати із вмістом сої.

Особливі групи пацієнтів

Під час дослідження 1199.13 (LUME-Lung 1) спостерігалась висока частота розвитку серйозних побічних явищ у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг, які застосовували нінтеданіб і доцетаксел, порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥50 кг; однак кількість пацієнтів з масою тіла менше 50 кг була низькою. Отже, слід ретельно контролювати стан пацієнтів з масою тіла < 50 кг.

4.6 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Р-глікопротеїн (P-gp)

Нінтеданіб є субстратом P-gp (див. розділ 5.2). У спеціальному дослідженні взаємодії препаратів встановлено, що спільне застосування з активним інгібітором P-gp кетоконазолом збільшує експозицію нінтеданібу, за показником AUC в 1,61 раза, а за показником C_{max} в 1,83 раза. Спеціальне дослідження взаємодії препаратів продемонструвало, що одночасне застосування рифампіцину (активного індуктора P-gp) призводить до зменшення експозиції нінтеданібу, за показником AUC на 50,3%, а за показником C_{max} на 60,3% (в порівнянні із застосуванням одного нінтеданібу). У разі спільного застосування з нінтеданібом активні інгібітори P-gp (наприклад, кетоконазол або еритроміцин) можуть збільшувати експозицію останнього. У таких пацієнтів переносимість нінтеданібу потрібно ретельно відслідковувати. При виникненні побічних реакцій може бути потрібне призупинення терапії, зниження дози або відміна лікування препаратом ВАРГАТЕФ (див. розділ 4.2).

Активні індуктори P-gp (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн і препарати звіробою звичайного) можуть зменшувати експозицію нінтеданібу. Необхідно ретельно зважити супутнє застосування із нінтеданібом.

Ізофермент цитохрому (CYP)

Ізоферменти CYP беруть лише незначну участь у біотрансформації нінтеданібу. У доклінічних дослідженнях нінтеданіб та його метаболіти (BIBF 1202 – вільний кислий метаболіт нінтеданібу і його глюкуронід BIBF 1202) не інгібували і не індукували ізоферменти CYP (див. розділ 5.2). Тому вірогідність лікарських взаємодій з нінтеданібом, що ґрунтуються на метаболізмі CYP, вважається невеликою.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Одночасне застосування нінтеданібу з доцетакселом (75 мг/м^2) не змінює фармакокінетику жодного з цих речовин у клінічно значимій мірі.

Можливість взаємодій нінтеданібу з гормональними контрацептивними засобами не вивчалась.

4.7 Застосування під час вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у жінок

Нінтеданіб може чинити негативний вплив на плід людини (див. розділ 5.3). Жінкам репродуктивного віку, що приймають препарат ВАРГАТЕФ , слід рекомендувати уникати вагітності. Їм потрібно порадити використовувати надійні методи контрацепції під час застосування препарату і протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози препарату ВАРГАТЕФ . Оскільки дія нінтеданібу на метаболізм та ефективність гормональних контрацептивів не вивчалася, другим методом запобігання вагітності повинен стати бар'єрний метод.

Вагітність

Спеціальних досліджень щодо застосування препарату ВАРГАТЕФ під час вагітності у людини не проводилося, проте в доклінічних дослідженнях у тварин встановлена репродуктивна токсичність цієї активної речовини (див. розділ 5.3). Оскільки нінтеданіб може мати ембріотоксичну дію у людини, його не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан не вимагає проведення лікування. Перед тим, як розпочати лікування препаратом ВАРГАТЕФ , слід провести тест на вагітність. Пацієнткам слід негайно повідомити лікаря або фармацевта про розвиток вагітності під час терапії препаратом ВАРГАТЕФ .

Якщо під час терапії препаратом ВАРГАТЕФ розвивається вагітність, пацієнтку необхідно проінформувати про потенційну небезпеку ембріотоксичної дії препарату. Також слід розглянути питання про припинення лікування препаратом ВАРГАТЕФ .

Годування груддю

Відсутні дані про виділення нінтеданібу і його метаболітів в грудне молоко людини. У доклінічних дослідженнях показано, що у тварин в період лактації в грудне молоко проникає невелика кількість нінтеданібу та його метаболітів (≤ 0,5% від величини дози, що застосовувалася). Тому не можна виключити ризик для новонароджених і грудних дітей. Під час лікування препаратом ВАРГАТЕФ годування груддю слід припинити.

Фертильність

У доклінічних дослідженнях ознак порушень фертильності у самців виявлено не було (див. розділ 5.3). Відсутні дані щодо людей і тварин про потенційний вплив нінтеданібу на жіночу фертильність.

4.8 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

ВАРГАТЕФ має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Під час застосування препарату ВАРГАТЕФ пацієнтам

потрібно рекомендувати дотримуватися обережності при управлінні транспортними засобами або іншими механізмами.

4.9 Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Дані з безпеки, наведені в розділах нижче, базуються на підставі результатів глобального, подвійного сліпого, рандомізованого базового дослідження фази III 1199.13 (LUME-Lung 1) у ході якого порівнювалося лікування нінтеданібом і доцетакселом з курсом лікування плацебо і доцетакселом у пацієнтів з локально розповсюдженим або метастатичним чи рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів після хіміотерапії першої лінії та на основі даних, які спостерігалися протягом пост маркетингового періоду. Найбільш частими побічними реакціями на фоні застосування нінтеданібу були діарея, підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ та АСТ) та блювання. В таблиці 3 підсумовані побічні реакції відповідно до класів систем органів. Для одержання інформації стосовно лікування окремих побічних реакцій див. розділ 4.5. Інформація про окремі побічні реакції, що спостерігались під час проведення дослідження LUME-Lung 1, наведена нижче.

Перелік побічних реакцій в табличній формі

В таблиці 3 підсумована частота побічних реакцій, про які повідомлялося під час проведення базового дослідження LUME-Lung 1, у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів з ознаками аденокарциноми гістологічного типу (n = 320) або у пост маркетинговий період. Побічні явища наведені відповідно до частоти виникнення: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (≥ 1/1,000 до < 1/100), поодинокі (≥ 1/10,000 до < 1/1,000), рідкісні (< 1/10 000), невідомо (неможливо встановити за наявними даними).

У межах кожної групи за частотою небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 3.

Резюме побічних реакцій на лікарський засіб за категоріями частоти

Клас систем органів	**Дуже часті (≥ 1/10)**	**Часті (≥ 1/100 < 1/10)**	**Нечасті (≥ 1/1 000 < 1/100)**
Інфекції та зараження		Фебрильна нейтропенія, абсцес, сепсис	
З боку кровоносної та лімфатичної системи	Нейтропенія (в т.ч. фебрильна нейтропенія)	Тромбоцитопенія	
Метаболічні порушення і порушення харчування	Зниження апетиту, електролітний дисбаланс	Дегідратація, зменшення маси тіла	
З боку нервової системи	Периферична нейропатія		
З боку судин	Кровотеча[1]	Венозна тромбоемболія, Артеріальна гіпертензія	
З боку травної	Діарея,		Перфорація[1]

[1] Частота розвитку не збільшувалась у пацієнтів, які застосовували нінтеданіб і доцетаксел, порівняно з плацебо і доцетаксел.

системи	блювання, нудота, біль у животі		Панкреатит[2]
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня аланін-амінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартат-амінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) крові	Гіпербілірубінемія, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)	Медикаментозне ураження печінки
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Мукозит (в т.ч. стоматит), висипання		

Опис окремих побічних реакцій

Діарея

Діарея спостерігалась у 43,4 % (≥ ступеня 3: 6,3 %) пацієнтів з аденокарциномою в групі нінтеданібу.

Більшість побічних реакцій була тимчасово тісно пов'язана із прийомом доцетакселу. У більшості пацієнтів прояви діареї зникали після припинення лікування, проведення протидіарейної терапії та зменшення дози нінтеданібу.

Рекомендовані заходи та коригування доз у разі діареї див. у розділах 4.5 та 4.2, відповідно.

Підвищення рівня печінкових ферментів та гіпербілірубінемія

Побічні реакції з боку печінки виникали у 42,8 % пацієнтів, які приймали нінтеданіб. Приблизно у однієї третини цих пацієнтів відмічали побічні реакції з боку печінки ≥ 3 ступеня тяжкості. У пацієнтів з підвищеними печінковими параметрами застосування встановленої схеми поступового зниження дози було необхідною мірою, а припинення лікування було необхідним тільки у 2,2 % пацієнтів. У більшості пацієнтів підвищення печінкових параметрів були оборотними.

Інформацію стосовно особливих груп пацієнтів, рекомендованих заходів та коригування доз у разі підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну можна знайти у розділах 4.5 та 4.2, відповідно.

Нейтропенія, фебрильна нейтропенія та сепсис

Сепсис та фебрильна нейтропенія спостерігались як ускладнення нейтропенії. Частота розвитку сепсису (1,3 %) та фебрильної нейтропенії (7.5 %) збільшувалась на фоні прийому нінтеданібу порівняно з групою плацебо. Під час терапії важливо проводити аналіз крові пацієнта, особливо під час комбінованого лікування доцетакселом (див. розділ 4.5).

Кровотеча

У післяреєстраційному періоді були зареєстровані несерйозні та серйозні кровотечі, деякі з яких були фатальними, включаючи пацієнтів з терапією антикоагулянтами або без них, або іншими препаратами, які можуть спричинити кровотечу. Випадки кровотечі у післяреєстраційному періоді включають, але не обмежуються, з боку органів шлунково-кишкового тракту, органів дихання та центральної нервової системи, причому найчастіше з боку органів дихання (див. також розділ 4.5).

Перфорація

[2] Випадки панкреатиту спостерігалися у пацієнтів, які приймали нінтеданіб для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу та недрібноклітинного раку легенів. Більшість цих випадків спостерігалися у пацієнтів за показанням ідіопатичного легеневого фіброзу.

Як очікується, у зв'язку з особливостями механізму дії перфорація може виникнути у пацієнтів, які застосовували нінтеданіб. Однак кількість пацієнтів з перфорацією шлунково-кишкового тракту була низькою.

Периферична нейропатія

Також відомо, що периферична нейропатія може виникати на фоні лікування доцетакселом. Периферична нейропатія спостерігалась у 16,5 % пацієнтів в групі плацебо та у 19,1 % пацієнтів в групі нінтеданібу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського препарату є важливими. Це дає змогу постійно вести моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які можливі побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

4.10 Передозування

Симптоми

Небажані явища, що спостерігалися, були порівнянні з відомим профілем безпеки нінтеданібу: збільшення активності ферментів печінки і порушення з боку ШКТ. Обидва пацієнти повністю відновилися після небажаних явищ.

Лікування

Специфічного антидоту або способу лікування передозування нінтеданібу немає.

Найвища разова доза нінтеданібу, яка застосовувалась під час проведення досліджень фази I, становила 450 мг один раз на добу. Зафіксовані випадки передозування у двох пацієнтів при застосуванні препарату в максимальній дозі 600 мг двічі на добу впродовж восьми днів. У разі передозування необхідно відмінити препарат і проводити симптоматичну терапію.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ: L01XE31

5.1 Фармакодинамічні властивості

Механізм дії

Нінтеданіб є інгібітором ангіокінази потрійної дії, який блокує рецептори фактору роста ендотелію судин (VEGFR 1-3), рецепторів тромбоцитарного фактору роста (PDGFR α та β), рецептори фактору роста фібробластів (FGFR 1-3), через які здійснюється активність кінази. Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з аденозинтрифосфат (АТФ)-зв'язуючою ділянкою цих рецепторів і блокує внутрішньоклітинну передачу сигналів, яка важлива для проліферації та виживання ендотеліальних, а також периваскулярних клітин (перицитів і гладком'язових клітин судин). Крім того, нінтеданіб інгібує кінази Flt-3 (Fms-подібна білкова тирозинкіназа), Lck (лімфоцит-специфічна білкова тирозинкіназа), Lyn (білкова тирозинкіназа lyn) та Src (протоонкогенна білкова тирозинкіназа Src).

Фармакодинамічні ефекти

Пухлинний ангіогенез – це особливий процес, що сприяє росту пухлини, прогресуванню захворювання та утворенню метастазів. Цей процес переважно запускається проангіогенними факторами, які секретуються пухлинними клітинами (а саме, фактором росту ендотелію судин (VEGF) і основним фактором росту фібробластів (bFGF)), щоб залучити ендотеліальні і периваскулярні клітини хазяїна і полегшити доставку кисню і поживних речовин через судинну систему. У доклінічних моделях захворювання нінтеданіб в якості монотерапії ефективно протидіяв утворенню і розвитку судинної системи пухлини, що призводило до уповільнення і зупинки росту

пухлини. Зокрема, лікування ксенотрансплантатів пухлини нінтеданібом призводило до швидкого зменшення щільності мікросудин пухлини, покриття перицитами судин та перфузії пухлини.

Вимірювання методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії показали анти-ангіогенний ефект нінтеданібу у людей. Він не повністю залежав від дози, але більшість реакцій спостерігалась при дозах ≥ 200 мг. Логістична регресія виявила статистично значущий зв'язок ангіогенного ефекту з експозицією нінтеданібу. Ефект динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії спостерігався через 24 - 48 годин після першого прийому лікарського засобу та був збережений або навіть збільшений після тривалого лікування протягом кількох тижнів. Не встановлено взаємозв'язку відповіді, виявленої методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії, та наступного клінічно значущого зниження розміру ураження мішені, але відповідь, виявлена методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії, була пов'язана із стабілізацією захворювання.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність під час базового дослідження LUME-Lung 1 фази 3

Ефективність та безпека препарату ВАРГАТЕФ досліджувалась у 1314 дорослих пацієнтів з локально розповсюдженим, метастатичним або рецидивуючим недрібноклітинним раком легенів після одного попереднього циклу хіміотерапії. Термін 'локально рецидивуючий' визначався як локальний рецидив пухлини без метастазів на момент включення у дослідження. У дослідження було включено 658 пацієнтів (50,1 %) з аденокарциномою, 555 пацієнтів (42,2 %) з плоскоклітинним раком та 101 пацієнт (7,7 %) з іншими гістологічними типами пухлин.

Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання нінтеданібу в дозі 200 мг перорально двічі на добу в комбінації з 75 мг/м^2 внутрішньовенного доцетакселу кожен 21 день (n = 655) або плацебо перорально двічі на добу в комбінації з 75 мг/м^2 доцетакселу кожен 21 день (n = 659). Рандомізація була стратифікована за шкалою Східної Об'єднаної Онкологічної Групи (ECOG) загального стану (0, 1), попереднім лікуванням бевацизумабом (так, ні), наявністю метастазів в головному мозку (так, ні) та гістологією пухлини (гістологічнй варіант плоскоклітинного і неплоскоклітинного раку).

Характеристики пацієнтів були збалансовані між групами лікування по загальній популяції та підгрупам пацієнтів за гістологією. У загальній популяції 72,7 % пацієнтів були чоловічої статі. Більшість пацієнтів були неазіатського походження (81,6 %), середній вік складав 60,0 років, ЗС згідно з ECOG становив 0 (28,6 %) або 1 (71,3 %); в одного пацієнта відмічений ЗС 2 згідно з ECOG. П'ять цілих вісім десятих відсотків (5,8 %) пацієнтів мали стабільні метастази в головному мозку на момент включення в дослідження та 3,8 % отримували попереднє лікування бевацизумабом.

Стадія захворювання визначалась на момент постановки діагнозу відповідно до положення класифікації Міжнародного союзу проти раку (UICC) / Американського об'єднаного комітету раку (AJCC), видання 6 або видання 7. У загальній популяції 16,0 % пацієнтів мали захворювання стадії < IIIB/IV, 22,4 %, пацієнтів – захворювання стадії IIIB та 61,6 % пацієнтів – захворювання стадії IV. 9,2 % пацієнтів були включені у дослідження з локально рецидивуючим перебігом захворювання, як оцінювалось відносно вихідних значень. Щодо пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу 15,8 % пацієнтів мали захворювання стадії < IIIB/IV, 15,2 % пацієнтів - захворювання стадії IIIB та 69,0 % пацієнтів – захворювання стадії IV.

5,8% пацієнтів з аденокарциномою були включені у дослідження з локально рецидивуючим перебігом захворювання, як оцінювалось відносно вихідних значень.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) за оцінками незалежного наглядового комітету (ННК), виходячи з популяції (ITT) за призначеним лікуванням та діагностикою гістологічним методом. Загальна виживаність (ЗВ) була

основною вторинною кінцевою точкою. Інші результати щодо ефективності включали об'єктивну відповідь, контроль захворювання, зміну розміру пухлини та якість життя з урахуванням стану здоров'я.

Додання нінтеданібу до доцетакселу призвело до статистично значущого зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 21 % у загальній популяції пацієнтів (співвідношення ризиків (СР) 0,79; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,68 – 0,92; p = 0,0019) за рішенням незалежного наглядового комітету. Цей результат підтверджений у контрольному аналізі ВБП (СР 0,85; 95% ДІ: 0,75 – 0,96; p = 0,0070), який включав всі випадки, дані про які були зібрані під час заключного аналізу ЗВ. В рамках аналізу загальної виживаності у загальній популяції не було досягнуто загальної виживаності (СР 0,94; 95% ДІ: 0,83 – 1,05).

Слід відмітити, попередньо заплановані аналізи відповідно до гістології показали статистично значущу різницю у ЗВ між групами лікування тільки у пацієнтів з аденокарциномою (Таблиця 4).

Як наведено у Таблиці 4, додання нінтеданібу до доцетакселу призвело до статистично значущого зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 23 % у популяції пацієнтів з аденокарциномою (СР 0,77; 95% ДІ: 0,62 – 0,96). Відповідно до цих спостережень, пов'язані з дослідженням кінцеві точки, такі як контроль захворювання та зміна розміру пухлини, характеризувалися значними поліпшеннями.

Таблиця 4.

Результати щодо ефективності, отримані в рамках дослідження LUME-Lung 1 щодо пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу

	ВАРГАТЕФ + Доцетаксел	Плацебо + Доцетаксел
Виживаність без прогресування (ВБП)* - первинний аналіз		
Пацієнти, n	277	285
Кількість смертей або прогресувань, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Медіана ВБП [місяці]	4,0	2,8
СР (95% ДІ)	0.77 (0.62; 0.96)	
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank**	0.0193	
Виживаність без прогресування (ВБП)* - контрольний аналіз**		
Пацієнти, n	322	336
Кількість смертей або прогресувань, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Медіана ВБП [місяці]	4,2	2,8
СР (95% ДІ)	0,84 (0,71; 1,00)	
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank**	0,0485	
Контроль захворювання [%]	60,2	44,0
Відносний ризик (95% ДІ)+	1,93 (1,42; 2,64)	
p-значення+	<0.0001	
Об'єктивна відповідь [%]	4,7	3,6
Відносний ризик (95% ДІ)+	1,32 (0,61; 2,93)	
p-значення+	0,4770	
Зменшення розмірів пухлини [%]°	-7,76	-0,97
p-значення°	0,0002	
Загальна виживаність (ЗВ)* **		
Пацієнти, n	322	336
Кількість смертей, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Медіана ЗВ [місяці]	12,6	10,3

СР (95% ДІ)	0,83 (0,70; 0,99)
Стратифіковане p-значення тесту Log-Rank*	0,0359

СР: Співвідношення ризиків; ДІ: довірчий інтервал

* Первинний аналіз показників виживаності без прогресування проведений, коли був відмічений 713-й випадок ВБП, на підставі оцінки ННК у загальній ІТТ популяції (332 випадки у пацієнтів з аденокарциномою).

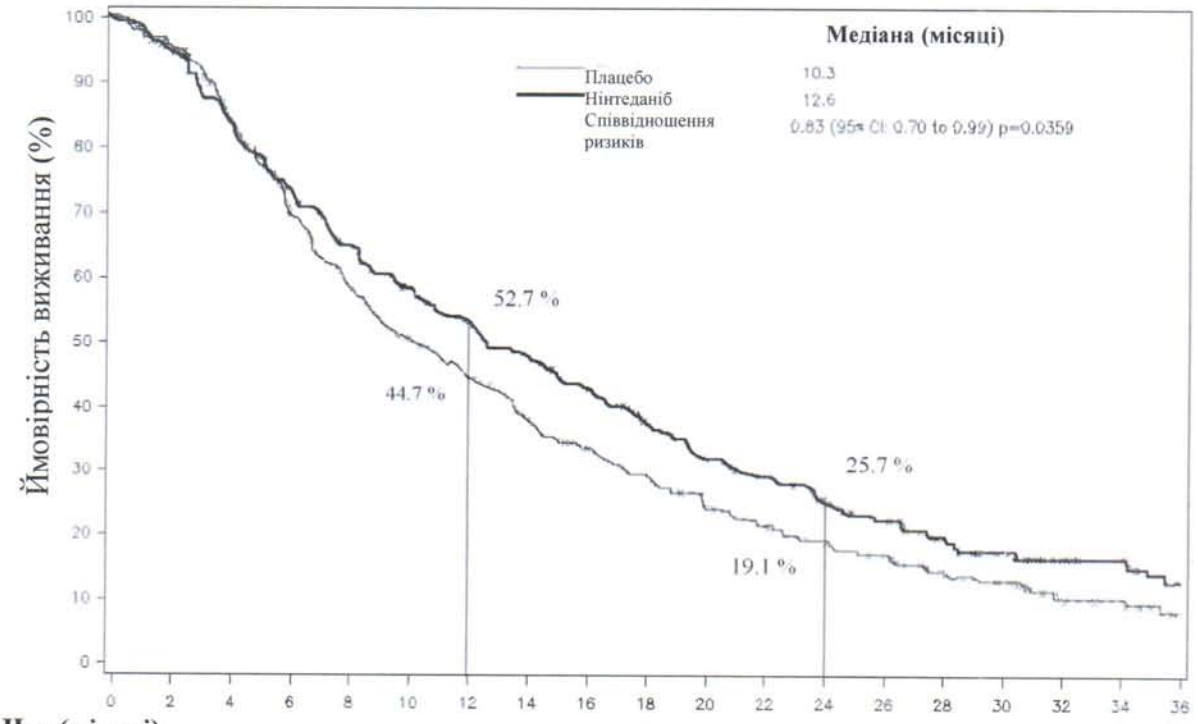
** Стратифіковано за вихідним ЗС згідно з ECOG (0, 1), метастази в головному мозку відносно вихідних значень (так, ні) та до лікування бевацизумабом (так проти ні).

*** Аналіз ЗВ та контрольний аналіз ВБП проведений, коли був відмічений 1121 випадок смерті у загальній ІТТ популяції (535 випадків у пацієнтів з аденокарциномою).

+ Відносний ризик та p-значення отримані за допомогою регресійної логістичної моделі, скориговані відносно вихідного ЗС згідно з ECOG (0, 1).

° Скориговане середнє значення найкращої зміни -% відносно вихідних значень та p-значення на підставі моделі ANOVA, скориговані відносно вихідних значень за шкалою ECOG (0, 1), метастази в головному мозку відносно вихідних значень (так, ні) та до лікування бевацизумабом (так, ні).

Статистично значуще покращення ЗВ на користь режиму лікування нінтеданібом і доцетакселом було продемонстроване у пацієнтів з аденокарциномою стосовно зниження ризику смерті на 17 % (СР 0.83, p = 0.0359) і покращення медіани ЗВ на 2,3 місяці (10,3 проти 12,6 місяців, Рис. 1).



Кількість пацієнтів в групі ризику

Плацебо	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Нінтеданіб	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	95	87	72	59	46	36	25	22	10

Рис. 1. Крива загальної виживаності Каплана-Мейєра у пацієнтів з аденокарциномою гістологічного типу за групами лікування в рамках дослідження LUME-Lung 1

Попередньо узгоджена оцінка була проведена у популяції пацієнтів з аденокарциномою, які вважались включеними у дослідження з особливо поганим прогнозом щодо

лікування, а саме, пацієнтів з прогресуванням захворювання під час або невдовзі після лікування першої лінії до включення у дослідження. В цю популяцію входили ті пацієнти з аденокарциномою, які на вихідному рівні мали прогресування захворювання та були включені у дослідження менше ніж 9 місяців з моменту початку лікування першої лінії. Лікування цих пацієнтів нінтеданібом в комбінації з доцетакселом знижувало ризик смерті на 25 % порівняно з плацебо і доцетакселом (СР 0,75; 95% ДІ: 0,60 – 0,92; p = 0,0073). Медіана ЗВ покращилась на 3 місяць (нінтеданіб: 10,9 місяців; плацебо: 7,9 місяців). У ретроспективному аналізі у пацієнтів з аденокарциномою, які мали прогресування захворювання та були включені у дослідження ≥ 9 місяців з моменту початку лікування першої лінії, різниця не досягала статистичної значущості (СР для ЗВ: 0,89, 95% ДІ 0,66 – 1,19).

Відсоток пацієнтів з аденокарциномою зі стадією < IIIB/IV на момент постановки діагнозу був низьким та збалансованим в групах лікування (плацебо: 54 пацієнти (16,1 %); нінтеданіб: 50 пацієнти, (15,5 %)). СР для цих пацієнтів для ВБП та ЗВ становив 1,24 (95% ДІ: 0,68; 2,28) та 1,09 (95% ДІ: 0,70, 1.70), відповідно. Однак об'єм вибірки був незначним; не зафіксовано значної взаємодії; ДІ був широким та включав СР для ЗВ загальної популяції пацієнтів з аденокарциномою.

Якість життя

Лікування нінтеданібом суттєво не змінювало час до погіршення попередньо визначених симптомів кашлю, задишки та болю, але призводило до значного погіршення за шкалою оцінки симптомів діареї. Тим не менше, загальна користь від лікування нінтеданібом спостерігалась без негативного впливу на якість життя пацієнтів, які самостійно звернулись до лікаря.

Вплив на інтервал QT

Вимірювання інтервалу QT/комплексу QT були зроблені та проаналізовані в рамках спеціального дослідження з метою порівняння монотерапії нінтеданібом з монотерапією сунітінібом у пацієнтів з нирково-клітинним раком. В результаті цих вимірювань встановлено, що разова пероральна доза 200 мг нінтеданібу, а також багаторазові пероральні дози 200 мг нінтеданібу із прийомом в режимі двічі на добу протягом 15 днів не подовжувати інтервал QT з коригуванням Фрідеріція. Однак ретельне дослідження з вивчення впливу нінтеданібу в комбінації з доцетакселом на інтервал QT не проводилось.

Діти

Європейська агенція з оцінки лікарських засобів відклала зобов'язання з представлення результатів досліджень препарату ВАРГАТЕФ в усіх підгрупах педіатричної популяції при недрібноклітинному раку легенів (див. розділ 4.2 для отримання інформації стосовно використання в педіатрії).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Максимальна концентрація нінтеданібу в плазмі крові досягається приблизно через 2–4 години після перорального прийому препарату у формі м'яких желатинових капсул під час їди (діапазон 0,5–8 годин). Абсолютна біодоступність дози 100 мг складає у здорових добровольців 4,69% (90% ДІ: 3,615–6,078). Абсорбція та біодоступність зменшуються внаслідок дії транспортера та суттєвого пресистемного метаболізму. Встановлено, що експозиція нінтеданібу збільшується пропорційно дозі (у діапазонах доз 50–450 мг один раз на добу та 150–300 мг двічі на добу). Стійкі концентрації в плазмі крові досягаються, як максимум, впродовж одного тижня після початку прийому. Експозиція нінтеданібу збільшується після їди приблизно на 20% у порівнянні з прийомом препарату натще (ДІ: 95,3–152,5%), а всмоктування сповільнюється (медіана часу досягнення максимальної концентрації в плазмі крові натще (t_{max}) - 2,00 години;

після їди –3,98 години).

Розподіл

Розподіл нінтеданібу здійснюється шляхом двофазної кінетики. Після внутрішньовенної інфузії спостерігається великий об'єм розподілу (V_{ss}): 1050 л, геометричний коефіцієнт варіації (gCV) 45,0%).

Зв'язування нінтеданібу з білками плазми людини *in vitro* вважається значним, пов'язана фракція складає 97,8%. Основним білком, що бере участь в зв'язуванні, вважається альбумін сироватки крові. Нінтеданіб переважно розподіляється в плазмі, співвідношення кров/плазма складає 0,869.

Біотрансформація

Основною реакцією, що бере участь в метаболізмі нінтеданібу, є гідролітичне розщеплювання за допомогою естераз, що призводить до утворення вільного кислого метаболіту нінтеданібу (BIBF 1202). Надалі BIBF 1202 глюкуронізується ферментами уридін-5'-дифосфат-глюкуронозилтрасферази (UGT), а саме UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 та UGT 1A10, з утворенням глюкуроніду BIBF 1202.

Біотрансформація нінтеданібу за участю ізоферментів CYP відбувається лише незначною мірою; основну роль у цьому процесі відіграє ізофермент CYP 3A4. У дослідженні ADME у людини основний метаболіт, що утворюється за участю ізоферментів CYP, виявити в плазмі не вдалося. За даними дослідження *in vitro* CYP-залежний метаболізм складає приблизно 5%, тоді як розщеплювання, здійснюване естеразами, складає 25%.

В доклінічних дослідженнях *in vivo* BIBF 1202 не показав ефективність, незважаючи на його активність на цільових рецепторах субстанції.

Виведення

Загальний кліренс плазми після внутрішньовенної інфузії є високим (Cl: 1390 мл/хв, gCV – 28,8%). Виведення із сечею незміненої активної речовини впродовж 48 годин після прийому нінтеданібу внутрішньо складає приблизно 0,05% від величини дози (gCV – 31,5%), а після внутрішньовенного введення – приблизно 1,4% (gCV – 24,2%); нирковий кліренс складає 20 мл/хв (gCV – 32,6%). Після прийому внутрішньо [^{14}C]-нінтеданібу радіоактивний матеріал виводився переважно з жовчю і виявлявся в калі (93,4% дози, gCV – 2,61%). Частка ниркової екскреції в загальному кліренсі є низькою (0,649% дози (gCV – 26,3%)). Виведення вважається повним (більше 90%) через 4 дні після прийому. Період напіввиведення нінтеданібу в термінальній стадії складає від 10 до 15 годин (gCV приблизно 50%).

Лінійність/нелінійність

Можна припустити, що фармакокінетика (ФК) нінтеданібу лінійна відносно часу (тобто дані щодо застосування разової дози можуть бути екстрапольовані на дані щодо багаторазового використання). Значення C_{max} в результаті накопичення препарату після багаторазового застосування перевищує показник C_{max} разової дози в 1,04 раза, а значення AUC_{τ} – в 1,38 раза. Мінімальні остаточні концентрації нінтеданібу залишаються стабільними протягом більше одного року.

Інша інформація про міжлікарські взаємодії

Метаболізм

Не очікуються міжлікарські взаємодії між нінтеданібом та субстратами CYP, інгібіторами CYP або індукторами CYP, оскільки нінтеданіб, BIBF 1202 та глюкуронід BIBF 1202 не інгібували або не індукували ферменти CYP під час клінічних досліджень, а також належним чином не метаболізувався ферментами CYP.

Транспортування

Нінтеданіб є субстратом P-gp. Більш детальна інформація про можливу взаємодію нінтеданібу з цим транспортером наведена в розділі 4.6. Було показано, що нінтеданіб не є субстратом або інгібітором OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 або MRP-2 *in*

vitro. Нінтеданіб також не є субстратом BCRP. Спостерігався лише слабкий інгібуючий потенціал на OCT-1, BCRP та P-gp *in vitro,* що має низьку клінічну значущість, що також може бути застосовано для нінтеданібу як субстрату OCT-1.

Взаємозв'язок між фармакокінетикою і фармакодинамікою

У дослідних фармакокінетичних аналізах побічних реакцій висока експозиція нінтеданібу як правило, була пов'язана з підвищенням рівня печінкових ферментів, а не з побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту.

Для клінічних кінцевих точок аналіз взаємозв'язку фармакокінетики з ефективністю не проводився. За допомогою методу логістичної регресії встановлений статистично значущий взаємозв'язок між експозицією нінтеданібу та впливом на зміни, які виявляються методом динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у особливих групах пацієнтів

Фармакокінетичні властивості нінтеданібу були порівняні у здорових добровольців, пацієнтів з онкологічними захворюваннями та пацієнтів цільової популяції. Стать (скоригована маса тіла), слабке або помірне порушення функції нирок (виміряне шляхом оцінки кліренсу креатиніну), метастази в печінці, бали за шкалою ECOG, вживання алкоголю та генотип P-gp не впливали на дію нінтеданібу.

Популяційний фармакокінетичний аналіз виявив помірний вплив віку, маси тіла та раси (див. нижче) на дію нінтеданібу. Через високу міжіндивідуальну варіабельність експозиції, що спостерігалась під час клінічного дослідження LUME-Lung-1, ці впливи не вважалися клінічно значущими. Однак рекомендується проводити ретельне спостереження за станом пацієнтів з декількома з цих факторів ризику (див. розділ 4.5).

Вік

Експозиція нінтеданібу лінійно збільшується з віком. У 45-річних пацієнтів (5-й процентиль) значення $AUC_{\tau,ss}$ було нижче на 16%, а у 76-річних пацієнтів (95-й процентиль) вище на 13% в порівнянні з пацієнтами, медіана віку яких складала 62 роки. Діапазон віку, що оцінювався в ході аналізу, складав 29–85 років; вік більше 75 років відзначався приблизно у 5% популяції пацієнтів. Дослідження у дітей не проводилися.

Маса тіла

Спостерігається зворотна кореляція між масою тіла і експозицією нінтеданібу.

У пацієнтів з масою тіла 50 кг (5-й процентиль) величина $AUC_{\tau,ss}$ збільшувалася на 25%, а у пацієнтів з масою тіла 100 кг (95-й процентиль) зменшувалася на 19% у порівнянні з пацієнтами, медіана маси тіла яких складала 71,5 кг.

Раса

Середня експозиція нінтеданібу на 33 – 50 % вища у пацієнтів-китайців, тайванців та індусів, і на 16 % вище у пацієнтів японців, тоді як у пацієнтів-корейців – на 16 - 22% нижча, ніж у пацієнтів європеоїдної раси (з поправкою на масу тіла). Через високу міжіндивідуальну варіабельність експозиції ці ефекти не були статистично значущими. Дані стосовно пацієнтів негроїдної раси є дуже обмеженими; діапазон цих даних схожий на такий у пацієнтів європеоїдної раси.

Порушення функції печінки

Під час спеціального дослідження разової дози фази I та порівняно зі здоровими пацієнтами експозиція нінтеданібу на підставі показників C_{max} та AUC була у 2,2 рази вище у добровольців з легким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлд-П'ю; 90% ДІ 1,3 – 3,7 для C_{max} та 1,2 – 3,8 для AUC, відповідно). У добровольців з помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) експозиція була у 7,6 разів вища на підставі показника C_{max} (90% ДІ 4,4 – 13,2) та у 8,7- разів вища (90% ДІ 5,7 – 13,1) на підставі показника AUC, відповідно, порівняно зі здоровими добровольцями. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) не вивчались.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Загальна токсикологія

Дослідження токсичності разової дози препарату на щурах та мишах продемонстрували низький потенціал гострої токсичності нінтеданібу. У дослідженнях токсикології повторних доз на щурах небажані явища (такі як потовщення епіфізарних пластинок, ураження різцевих зубів) найчастіше були пов'язані з механізмом дії нінтеданібу (тобто інгібуванням VEGFR-2). Відомо, що ці зміни притаманні й іншим інгібіторам VEGFR-2, тому їх можна вважати типовими для цього класу ліків.

Випадки діареї та блювання, що супроводжувалися зменшенням споживання їжі і втратою маси тіла, спостерігались під час проведення токсикологічних досліджень на негризунах.

Жодних свідчень підвищення рівня ферментів печінки у щурів, собак та яванських макак не виявлено. Незначне збільшення активності печінкових ферментів, яке не було спричинене серйозними побічними ефектами, такими як діарея, було виявлено лише у макак-резус.

Репродуктивна токсичність

Дослідження чоловічої фертильності та раннього ембріонального розвитку до імплантації у щурів не виявили жодного впливу на репродуктивну систему і чоловічу фертильність.

У щурів випадки смерті ембріона та плоду і тератогенні ефекти спостерігалися при рівнях експозиції нижче рівня експозиції для людини при прийомі максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD) 200 мг двічі на добу. Вплив на розвиток осьового скелета та розвиток великих артерій також спостерігався при субтерапевтичних рівнях експозиції.

У кролів випадки смерті ембріона та плоду спостерігалися при рівнях експозиції, які приблизно у 8 разів перевищували рівень експозиції при прийомі MRHD. Тератогенний вплив на дуги аорти, серце та сечостатеву систему спостерігався при рівнях експозиції, які в 4 рази перевищували рівень експозиції при прийомі MRHD, та на розвиток осьового скелета ембріона та плоду при рівнях експозиції, які втричі перевищували рівень експозиції при прийомі MRHD.

У щурів невеликі кількості міченого радіоактивним ізотопом нінтеданібу та/або його метаболітів виділялися в грудне молоко (≤ 0,5% від введеної дози).

Дослідження генотоксичності не виявили мутагенних властивостей нінтеданібу.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

тригліцериди середньоланцюгові, твердий жир, лецитин (соєвий) (Е 322);

оболонка капсули: желатин, гліцерин 85%, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);

чорнило чорного кольору для маркування капсул: шелак, етанол, пропіленгліколь (Е 1520), заліза оксид чорний (Е 172).

6.2 Основні випадки несумісності

Не стосується.

6.3 Термін придатності

3 роки.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 25°С.

Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від вологи.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Для дозування 100 мг: по 10 капсул в алюмінієвому блістері, по 6 або 12 блістерів в картонній упаковці.
Для дозування 150 мг: по 10 капсул в алюмінієвому блістері, по 6 блістерів в картонній упаковці.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Утилізація невикористаного лікарського засобу або відходів здійснюється відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Бінгер Штрасе 173, D-55216 Інгельхайм-на-Рейні, Німеччина/Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина / /Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

UA/16651/01/01

UA/16651/01/02

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

26.04.2018

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ

Текст узгоджено
17.10.18