

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАРГАТЕФ, 100 мг, мягкие капсулы

ВАРГАТЕФ, 150 мг, мягкие капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нинтеданиб

ВАРГАТЕФ, 100 мг, мягкие капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг нинтеданиба (в виде нинтеданиба эзилата 120,40 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин (см. разделы 4.3. и 4.4.).

ВАРГАТЕФ, 150 мг, мягкие капсулы

Каждая капсула содержит 150 мг нинтеданиба (в виде нинтеданиба эзилата 180,60 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Мягкие капсулы

ВАРГАТЕФ, 100 мг, мягкие капсулы

Продолговатые непрозрачные мягкие желатиновые капсулы розовато-оранжевого (персикового) цвета, содержащие ярко-желтую вязкую суспензию, на одной стороне которых черным цветом напечатан символ компании Берингер Ингельхайм и «100».

ВАРГАТЕФ, 150 мг, мягкие капсулы

Продолговатые непрозрачные мягкие желатиновые капсулы коричневого цвета, содержащие ярко-желтую вязкую суспензию, на одной стороне которых черным цветом напечатан символ компании Берингер Ингельхайм и «150».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ВАРГАТЕФ показан к применению у взрослых для лечения:

- Местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.
- Идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) (идиопатического фиброзирующего альвеолита); для лечения и замедления прогрессирования заболевания.
- Других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом.
- Интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермии (ИЗЛ-ССД).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

НМРЛ

Лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт в назначении противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом.

ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг.

После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности.

Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций

В качестве первоначальной меры для устранения нежелательных реакций рекомендуется временный перерыв в лечении препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию (см. Таблицы 1 и 2). Лечение может возобновляться в уменьшенной дозе.

Для обеспечения индивидуальной безопасности и переносимости рекомендуется снижение суточной дозы препарата на 100 мг (т.е. уменьшение разовой дозы на 50 мг), как это описывается в Таблицах 1 и 2. Если нежелательная реакция (реакции) сохраняется, т.е. если пациент не переносит препарат в дозе 100 мг два раза в день, лечение препаратом нужно окончательно прекратить.

В случае специфического повышения активности АСТ/АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением концентрации общего билирубина в 2 и

более раза по сравнению с ВГН и щелочной фосфатазы (ЩФ) менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН (см. Таблицу 2), применение препарата ВАРГАТЕФ следует временно прекратить. Если не будет установлена альтернативная причина нарушений, ВАРГАТЕФ должен быть окончательно отменен.

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае развития диареи, рвоты и других негематологических или гематологических нежелательных явлений, исключая повышение активности печеночных ферментов (см. Таблицу 2).

Нежелательная реакция*	Изменение дозы
Диарея 2 степени тяжести в течение более 7 дней подряд, несмотря на антидиарейное лечение <i>или</i> Диарея ≥ 3 степени тяжести, несмотря на антидиарейное лечение.	После временного прекращения лечения и уменьшения тяжести реакции до 1 степени или восстановления исходного состояния пациента рекомендуется снижение дозы с 200 мг два раза в день до 150 мг два раза в день. При необходимости рекомендуется повторное снижение дозы со 150 мг два раза в день до 100 мг два раза в день.
Рвота ≥ 2 степени тяжести <i>и/или</i> Тошнота ≥ 3 степени тяжести, несмотря на применение противорвотной терапии.	
Другая негематологическая или гематологическая нежелательная реакция ≥ 3 степени тяжести.	

* Общие терминологические критерии для нежелательных явлений - СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Таблица 2. Информация об изменении дозы в случае повышения активности АСТ и/или АЛТ и повышения концентрации билирубина.

Повышение АСТ/АЛТ и билирубина	Изменение дозы
Повышение активности АСТ и/или АЛТ в > 2,5 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина в $\geq 1,5$ раза по сравнению с ВГН или Повышение значений АСТ и/или АЛТ в > 5 раз по сравнению с ВГН.	После временного прекращения лечения и снижения активности трансаминаз до $\leq 2,5$ раза по сравнению с ВГН в сочетании со снижением билирубина до нормы, доза снижается с 200 мг 2 раза в день до 150 мг 2 раза в день и, если еще одно снижение дозы считается необходимым, то со 150 мг 2 раза в день до 100 мг два раза в день.
Повышение значений АСТ и/или АЛТ в > 3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина в ≥ 2 раза по сравнению с ВГН и повышением ЩФ в < 2 раза по сравнению с ВГН.	Если альтернативная причина нарушений не будет установлена, то препарат ВАРГАТЕФ должен быть окончательно отменен.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан препарат.

Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов.

Максимальная суточная доза составляет 300 мг.

Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций

При развитии нежелательных реакций таких, как диарея, тошнота и рвота в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом ВАРГАТЕФ может быть возобновлено в полной дозе (150 мг два раза в день) или в сниженной дозе (100 мг два раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг два раза в день, лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует прекратить.

В случае прерывания лечения вследствие повышения активности трансаминаз (АСТ или

АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН после восстановления показателей до нормальных значений рекомендовано возобновить терапию в уменьшенной дозе (100 мг два раза в день). Впоследствии доза может быть увеличена до полной дозы (150 мг два раза в день).

Пропуск дозы

Если какая-либо доза препарата ВАРГАТЕФ была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Не отмечено никаких общих различий по безопасности и эффективности применения препарата у пожилых пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Исходной коррекции дозы препарата на основании возраста пациента не требуется.

Раса и масса тела

Основываясь на данных популяционного фармакокинетического анализа, исходная коррекция дозы препарата ВАРГАТЕФ в зависимости от расы или массы тела не требуется. Данные по безопасности у пациентов негроидной расы ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Через почки выводится менее 1 % однократной дозы нинтеданиба (см. раздел 5.2). У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести изменения начальной дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не изучались.

Пациенты с нарушением функции печени

Нинтеданиб выводится преимущественно с желчью (через кишечник) (> 90 %).

У пациентов с нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью, класс В по шкале Чайлд-Пью), концентрация препарата в крови повышалась.

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не изучались. Поэтому лечение пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендуется.

НМРЛ

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), изменения начальной дозы не требуется.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) рекомендованная доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 100 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов.

В случае пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) для устранения нежелательных реакций следует рассмотреть возможность временного перерыва в лечении препаратом или окончательного прекращения терапии.

За информацией о дозировании, способе применения и модификации дозы доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ВАРГАТЕФ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Капсулы принимают внутрь предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая. Капсулу нельзя вскрывать или разламывать. В случае контакта с содержимым капсулы необходимо немедленно и тщательно вымыть руки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нинтеданибу, сое или арахису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Желудочно-кишечные расстройства

- диарея

Лечение диареи (адекватная гидратация и антидиарейные лекарственные средства, например, лоперамид) следует проводить при появлении первых признаков. В случае развития диареи может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

- тошнота и рвота

НМРЛ

Тошнота и рвота, преимущественно легкой и умеренной степени, являлись часто встречающимися нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8.).

Прерывание лечения, снижение дозы и прекращение терапии препаратом ВАРГАТЕФ (см. раздел 4.2.) может потребоваться, несмотря на надлежащие поддерживающие меры. Поддерживающая терапия при развитии тошноты и рвоты может включать применение лекарственных препаратов с противорвотными свойствами, например, глюкокортикоидов, антигистаминных средств или антагонистов рецепторов 5-НТ3, а также достаточную гидратацию.

В случае обезвоживания требуется введение электролитов и жидкостей. Следует контролировать уровни электролитов в плазме крови в случае развития соответствующих нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Тошнота и рвота являлись часто встречаемыми нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8.). У большинства пациентов с тошнотой и рвотой явления носили легкий или умеренный характер.

В клинических исследованиях тошнота стала причиной прекращения применения препарата у 2,1 % пациентов, а рвота к прекращению применения препарата у 1,4 % пациентов.

В случае сохранения симптомов тошноты и рвоты, несмотря на симптоматическое лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или прекращение терапии.

Терапию можно возобновить в сниженной дозе (100 мг два раза в сутки) либо в полной дозе (150 мг два раза в сутки). При сохранении тяжелых симптомов терапию препаратом следует прекратить.

Диарея и рвота могут приводить к обезвоживанию с нарушением или без нарушения водно-электролитного баланса, что может приводить к нарушениям функции почек.

Нейтропения и сепсис

Во время терапии НМРЛ препаратом ВАРГАТЕФ, в частности, при комбинации его с доцетакселом, необходимо проводить мониторинг форменных элементов крови на предмет развития нейтропении и возможных последующих осложнений в виде сепсиса

или фебрильной нейтропении. Частое мониторингирование всех форменных элементов крови следует осуществлять в начале каждого курса лечения у пациентов, получающих лечение нинтеданибом в комбинации с доцетакселом, в период наименьших значений нейтрофилов, а также при наличии клинических показаний после окончания последнего курса терапии данной комбинацией.

Нарушения функции печени

Безопасность и эффективность препарата не изучались у пациентов с нарушениями функции печени средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести. Поэтому у таких пациентов применение препарата ВАРГАТЕФ не рекомендуется.

НМРЛ

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью).

При проведении терапии нинтеданибом наблюдались случаи лекарственного поражения печени. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о тяжелых формах лекарственного поражения печени с летальным исходом.

После начала терапии рекомендуется тщательный контроль активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина (периодически, во время начала комбинированной терапии с доцетакселом, т.е. в начале каждого лечебного курса). Если отмечается существенное повышение активности печеночных ферментов, может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии препаратом ВАРГАТЕФ.

При начале комбинированного лечения препаратом ВАРГАТЕФ и доцетакселом должны определяться активность трансаминаз, ЩФ и концентрация билирубина. Эти показатели следует мониторировать в зависимости от клинических показаний или периодически во время лечения, например, в фазе комбинации с доцетакселом в начале каждого курса терапии и ежемесячно, если прием препарата ВАРГАТЕФ продолжается в виде монотерапии после прекращения терапии доцетакселом.

Если выявляется соответствующее повышение ферментов печени, может потребоваться перерыв в лечении, снижение дозы или прекращение терапии препаратом ВАРГАТЕФ (см. раздел 4.2., Таблица 2). Следует проводить поиск альтернативных причин повышения активности ферментов печени и принятие соответствующих мер при необходимости.

В случае повышения активности ферментов печени (АСТ/АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением уровня билирубина в 2 и более раза по сравнению с ВГН, и повышением ЩФ менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН, терапию препаратом ВАРГАТЕФ следует прервать. Если не будет установлена альтернативная причина изменений этих лабораторных показателей, препарат ВАРГАТЕФ следует окончательно отменить.

Для пациентов женского пола и азиатского происхождения характерен более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

Увеличение экспозиции нинтеданиба характеризовалось линейной зависимостью от возраста пациента, а также было обратно пропорционально массе тела, что также может повлечь за собой более высокий риск повышения активности печеночных ферментов. У пациентов с этими факторами риска рекомендуется тщательный контроль показателей функции печени.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) должны получать сниженную дозу препарата ВАРГАТЕФ.

При проведении терапии нинтеданибом наблюдались случаи лекарственного поражения печени. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о несерьезных и серьезных случаях лекарственного поражения печени, включая тяжелые формы лекарственного поражения печени с летальным исходом.

Большая часть нарушений со стороны печени наблюдается в течение первых 3-х месяцев терапии. Таким образом, рекомендуется оценивать активность печеночных трансаминаз и концентрацию билирубина до начала терапии препаратом ВАРГАТЕФ, регулярно в течение первых трех месяцев терапии, а затем периодически во время лечения (например, при каждом визите пациента) или по клиническим показаниям.

Повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) и билирубина было в большинстве случаев обратимым при уменьшении дозы или прерывании терапии. В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше ВГН рекомендовано уменьшить дозу или прервать терапию препаратом ВАРГАТЕФ и проводить мониторинг пациента. Как только показатели трансаминаз вернуться к исходному уровню, доза препарата ВАРГАТЕФ может быть вновь повышена до полной (150 мг два раза в день) или лечение может быть возобновлено в сниженной дозе (100 мг

два раза в день), которая впоследствии может быть повышена до полной дозы. Если повышение каких-либо показателей функции печени сопровождается клиническими признаками или симптомами повреждения печени, например, желтухой, лечение препаратом следует окончательно прекратить. Следует провести поиск альтернативных причин повышения активности ферментов печени.

Для пациентов с низкой массой тела (<65 кг), лиц азиатского происхождения и пациентов женского пола характерен более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

Увеличение экспозиции нинтеданиба характеризовалось линейной зависимостью от возраста пациента, что также может повлечь за собой более высокий риск повышения активности печеночных ферментов.

У пациентов с этими факторами риска рекомендуется тщательный контроль показателей функции печени.

Риск развития кровотечений

Данных о применении препарата ВАРГАТЕФ у пациентов с наследственной предрасположенностью к кровотечениям (например, болезнь фон Виллебранда) не имеется.

НМРЛ

Подавление VEGFR может сопровождаться повышенным риском развития кровотечения. В клиническом исследовании LUME-Lung 1 препарата ВАРГАТЕФ частота эпизодов кровотечений в обеих группах лечения была сопоставимой. Носовое кровотечение легкой или умеренной степени – наиболее частый вид кровотечения. Большинство эпизодов кровотечений со смертельным исходом были обусловлены опухолью. Неравномерность в частоте респираторных или смертельных кровотечений отсутствовала, внутричерепные кровоизлияния не были зарегистрированы.

Пациенты с недавно отмечавшимся легочным кровотечением (> 2,5 мл крови), а также пациенты с центрально расположенными опухолями и рентгенологическими признаками локальной инвазии крупных сосудов или с рентгенологическими признаками наличия полостей или некротических изменений опухоли исключались из клинических исследований. Поэтому применение препарата ВАРГАТЕФ у таких пациентов не рекомендуется.

Несерьезные и серьезные эпизоды кровотечений, некоторые с летальным исходом, были отмечены в пострегистрационном периоде, в том числе у пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию или другие лекарственные препараты, которые могли вызвать кровотечения (данные клинических исследований см. также в подразделе

"Терапия антикоагулянтами"). В случае кровотечения следует рассмотреть необходимость коррекции дозы, прерывание или прекращение терапии в зависимости от клинической оценки (см. раздел 4.2.). Пострегистрационные эпизоды кровотечения включают, в частности, желудочно-кишечные, респираторные кровотечения и кровоизлияния в органах центральной нервной системы, среди которых самыми частыми являются респираторные кровотечения.

- метастазы в головной мозг

Увеличения частоты церебральных кровотечений у пациентов с ранее адекватно лечеными метастазами в головной мозг (стабильными в течение ≥ 4 недель до начала лечения препаратом ВАРГАТЕФ) не наблюдалось. Однако такие пациенты должны тщательно мониторироваться в отношении признаков и симптомов церебральных кровотечений.

Пациенты с активными метастазами в головной мозг исключались из клинических исследований, применение препарата ВАРГАТЕФ у них не рекомендуется.

- терапия антикоагулянтами

В клинические исследования включались пациенты, получавшие длительную терапию низкомолекулярными гепаринами в низких дозах или ацетилсалициловой кислотой в дозах ≤ 325 мг/сут. Увеличения частоты кровотечений у таких пациентов не наблюдалось. Данных о применении препарата ВАРГАТЕФ у пациентов, предварительно получавших лечение антикоагулянтами в более высоких дозах, не имеется. Пациентам, у которых во время лечения препаратом ВАРГАТЕФ развивались тромбоэмболические нарушения, в связи с чем требовалась терапия антикоагулянтами, разрешалось продолжить прием препарата ВАРГАТЕФ, при этом увеличения частоты кровотечений не отмечалось. У пациентов, принимающих такие антикоагулянты, как варфарин или фенпрокумон, необходимо регулярно проверять протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО) или следить за клиническими признаками кровотечений.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

В клинические исследования не включались пациенты с известным риском развития кровотечений, включая пациентов с наследственной предрасположенностью к кровотечениям или пациентов, получающих антикоагулянтную терапию в высоких дозах. Следовательно, данной категории пациентов лечение препаратом ВАРГАТЕФ должно быть назначено только в том случае, если потенциальная польза проводимой терапии превышает потенциальный риск.

Артериальная тромбоэмболия

Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая ишемическую болезнь сердца. Следует рассмотреть возможность перерыва в лечении пациентов, у которых развились симптомы острой ишемии миокарда.

Аневризмы и расслоение артерий

Ингибирующее воздействие на процессы с участием VEGF у пациентов с наличием или отсутствием артериальной гипертензии может способствовать формированию аневризм и/или расслоению артериальной стенки. Перед назначением препарата ВАРГАТЕФ необходимо обязательно учитывать данный факт у пациентов с такими факторами риска как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе.

Венозная тромбоэмболия

НМРЛ

У пациентов, получающих ВАРГАТЕФ, отмечался повышенный риск венозных тромбоэмболий, в том числе тромбоза глубоких вен. Пациенты должны тщательно мониторироваться в отношении тромбоэмболических нарушений. Пациентам с опасными для жизни венозными тромбоэмболиями ВАРГАТЕФ необходимо отменить.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

В клинических исследованиях не наблюдалось повышенного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. Однако в связи с особенностями механизма действия нинтеданиба, у пациентов может отмечаться повышенный риск развития тромбоэмболических явлений.

Перфорация ЖКТ и ишемический колит

Частота перфораций ЖКТ в отдельных лечебных группах в клинических исследованиях была сопоставима. Основываясь на механизме действия препарата ВАРГАТЕФ, у пациентов возможен повышенный риск перфораций ЖКТ. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о случаях перфорации ЖКТ и ишемическом колите, некоторые из них приводили к летальному исходу. Особое внимание должно уделяться лечению пациентов, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам, или перенесших перфорацию полого органа в недавнем анамнезе, а также пациентов с ИЛФ, имеющих в анамнезе пептическую язву, дивертикулез или получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами или НПВП. В связи с этим ВАРГАТЕФ может применяться только как минимум через 4 недели после больших хирургических, включая абдоминальные, вмешательств. В случае возникновения

гастроинтестинальной перфорации терапия препаратом ВАРГАТЕФ должна прекращаться.

У пациентов, у которых развился ишемический колит, ВАРГАТЕФ следует отменить, а в исключительных случаях ВАРГАТЕФ можно назначить повторно после полного разрешения ишемического колита и тщательной оценки состояния пациента и других факторов риска.

Нефротическая протеинурия и тромботическая микроангиопатия

В пострегистрационном периоде наблюдалось очень малое количество случаев нефротической протеинурии. Результаты гистологического исследования в отдельных случаях соответствовали клубочковой микроангиопатии с образованием почечных тромбов или без них. При прекращении лечения препаратом ВАРГАТЕФ наблюдалось исчезновение симптомов. У пациентов с признаками или симптомами нефротического синдрома должна быть рассмотрена возможность прерывания лечения.

Использование препаратов, ингибирующих процесс VEGF, было связано с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая несколько сообщений о случаях применения нинтеданиба. Если у пациента, получающего нинтеданиб, возникают лабораторные или клинические изменения, связанные с ТМА, лечение нинтеданибом следует прекратить и провести тщательное обследование на ТМА.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

В пострегистрационном периоде было зарегистрировано очень мало случаев развития синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ).

СЗОЭ представляет собой неврологическое расстройство, которое может проявляться головной болью, нарушением зрения, судорогами, летаргией, спутанностью сознания и другими неврологическими нарушениями. Может наблюдаться легкая и тяжелая гипертензия. Для подтверждения диагноза СЗОЭ необходимо проведение магнитно-резонансной томография.

При подозрении на СЗОЭ лечение нинтеданибом следует прекратить. Безопасность возобновления терапии нинтеданибом у пациентов, ранее перенесших СЗОЭ, неизвестна.

Легочная гипертензия

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Данные о применении препарата ВАРГАТЕФ у пациентов с легочной гипертензией ограничены.

Пациенты со значительной легочной гипертензией (сердечный индекс ≤ 2 л / мин / м² или парентеральное применение эпопростенола/трепростинила или значительная правожелудочковая недостаточность) были исключены из исследований INBUILD и SENSCIS. Препарат ВАРГАТЕФ не следует применять пациентам с тяжелой легочной гипертензией. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с легочной гипертензией легкой и средней степени тяжести.

Артериальная гипертензия

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Препарат ВАРГАТЕФ может повышать артериальное давление. Системное артериальное давление следует контролировать периодически, а также при наличии клинических показаний.

Нарушение заживления ран

Нинтеданиб, в связи с особенностями механизма действия, может нарушать заживление ран. В клинических исследованиях увеличения частоты нарушений заживления ран не наблюдалось. Специальных исследований, в которых бы изучалось влияние нинтеданиба на заживление ран, не проводилось. Поэтому лечение должно начинаться или возобновляться (если осуществлялся перерыв в связи с хирургическим вмешательством) с учетом клинического мнения об адекватности заживления раны.

Особые группы пациентов

В исследовании LUME-Lung 1 у пациентов с массой тела менее 50 кг, принимавших нинтеданиб в сочетании с доцетакселом, наблюдалась более высокая частота развития серьезных нежелательных явлений, чем у пациентов с массой тела ≥ 50 кг, хотя число пациентов с массой тела менее 50 кг было небольшим. Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с массой тела менее 50 кг.

Влияние на интервал QT

При применении нинтеданиба в рамках программы клинических исследований не отмечалось удлинение интервала QT.

Поскольку известно, что некоторые другие ингибиторы тирозинкиназы оказывают влияние на интервал QT, следует соблюдать осторожность при применении нинтеданиба у пациентов, у которых может развиваться удлинение интервала QTс.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лецитин. Если у Вас аллергия на арахис или сою, не принимайте этот препарат.

Пищевые соевые продукты способны вызывать аллергические реакции, в том числе тяжелую анафилаксию у пациентов с аллергией на сою. Пациенты с подтвержденной аллергией на арахисовый протеин подвергаются повышенному риску развития тяжелых реакций на препараты сои.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы/ингибиторы P-gp

Нинтеданиб является субстратом для P-gp. Показано, что совместное применение с сильным ингибитором P-gp кетоконазолом увеличивает экспозицию нинтеданиба, судя по величине AUC - в 1,61 раза, а судя по величине C_{max} - в 1,83 раза. Сильные ингибиторы P-gp (например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин) в случае совместного применения с препаратом ВАРГАТЕФ могут увеличивать экспозицию нинтеданиба. У таких пациентов переносимость нинтеданиба должна тщательно мониторироваться. Одновременное применение рифампицина (сильного индуктора P-gp) приводит к уменьшению экспозиции нинтеданиба, судя по величине AUC - на 50,3 %, а судя по величине C_{max} - на 60,3 % (по сравнению с применением одного нинтеданиба).

Сильные индукторы P-gp (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и препараты зверобоя продырявленного) могут уменьшать экспозицию нинтеданиба. Рекомендуется подбор альтернативной сопутствующей терапии с отсутствием или минимальным индуцирующим действием на систему P-gp.

Одновременная терапия с пирфенидоном

На основании полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии признаков значимого фармакокинетического взаимодействия между нинтеданибом и пирфенидоном при совместном применении.

Одновременное применение с гормональными пероральными контрацептивами

Одновременное применение нинтеданиба с гормональными пероральными контрацептивными средствами не приводило к значимым изменениям фармакокинетики гормональных пероральных контрацептивов.

Изоферменты CYP

Изоферменты CYP принимают лишь небольшое участие в биотрансформации нинтеданиба. В доклинических исследованиях нинтеданиб и его метаболиты (свободный кислый метаболит нинтеданиба и его глюкуронид) не ингибировали и не индуцировали изоферменты CYP. Поэтому вероятность лекарственных взаимодействий с нинтеданибом, основанных на влиянии на изоферменты CYP, считается небольшой.

Одновременное применение с другими препаратами

Одновременное применение нинтеданиба с доцетакселом (75 мг/м²) в существенной степени не изменяет фармакокинетику этих препаратов.

Одновременное применение нинтеданиба с бозентаном не изменяет фармакокинетику нинтеданиба.

Одновременный прием с пищей

ВАРГАТЕФ рекомендуется принимать одновременно с пищей (см. раздел 5.2.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение нинтеданиба может быть вредно для плода. Женщинам детородного возраста, принимающим препарат ВАРГАТЕФ, следует рекомендовать избегать наступления беременности во время лечения препаратом ВАРГАТЕФ и использовать высокоэффективные методы контрацепции в начале лечения, во время применения препарата и на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев после приема последней дозы. Нинтеданиб не оказывает значимого влияния на экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. На эффективность гормональных пероральных контрацептивов может оказывать отрицательное влияние рвота и/или диарея или другие состояния с возможным нарушением всасывания. Женщинам, применяющим гормональные пероральные контрацептивы, должно быть рекомендовано использование альтернативных высокоэффективных мер контрацепции.

Беременность

Специальных исследований по применению препарата ВАРГАТЕФ во время беременности у человека не проводилось, однако в доклинических исследованиях у животных установлена репродуктивная токсичность этого препарата. Поскольку нинтеданиб может обладать эмбриотоксическим действием у человека, он не должен применяться во время беременности, поэтому перед началом лечения необходимо проведение теста на беременность, а также во время терапии по мере необходимости.

Пациенткам следует немедленно сообщить врачу о развитии беременности во время терапии препаратом ВАРГАТЕФ. Если во время терапии развивается беременность, необходимо прекратить лечение препаратом ВАРГАТЕФ и проинформировать пациентку о потенциальной опасности эмбриотоксического воздействия препарата.

Лактация

Специальных исследований у человека о выделении нинтеданиба и его метаболитов в грудное молоко не проводилось. В доклинических исследованиях показано, что у крыс в

период лактации в грудное молоко проникает небольшое количество нинтеданиба и его метаболитов ($\leq 0,5$ % от величины применявшейся дозы). Поэтому нельзя исключить риск для новорожденных и грудных детей. Во время лечения препаратом ВАРГАТЕФ кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях признаков нарушений фертильности у самцов выявлено не было. В субхронических и хронических исследованиях токсичности, во время которых уровень системного воздействия препарата был сравним с уровнем, достигающимся при использовании максимальной рекомендуемой дозы у человека, признаков нарушений фертильности у самок крыс обнаружено не было.

За информацией о влиянии доцетаксела на беременность, грудное вскармливание и фертильность, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Во время применения препарата ВАРГАТЕФ пациентам нужно рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

НМРЛ

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением препарата ВАРГАТЕФ, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, связанными с применением нинтеданиба, были диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение активности ферментов печени.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Данные о нежелательных реакциях также учитывают опыт пострегистрационного применения.

НМРЛ

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	абсцесс, сепсис ³	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения ³ с возможным риском инфекционных осложнений ¹ , таких как пневмония ^{1,2}	очень часто
	фебрильная нейтропения ³ ; тромбоцитопения	часто
	лейкопения ¹ ;	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита, нарушение электролитного баланса, включая гипокалиемию	очень часто
	обезвоживание, снижение массы тела	часто
Нарушения со стороны сердца	инфаркт миокарда	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	периферическая нейропатия ¹	очень часто
	головная боль ²	часто
	синдром задней обратимой энцефалопатии	частота неизвестна
	астения ^{1,2}	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	кровотечения ²	очень часто
	повышение артериального давления, венозная тромбоэмболия	часто
	артериальная тромбоэмболия ^{1,2}	частота неизвестна
	аневризмы и расслоение артерий	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота, боль в животе	очень часто
	перфорации ЖКТ ² , панкреатит ⁴	нечасто

	колит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы	очень часто
	повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение концентрации билирубина	часто
	лекарственное поражение печени	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия ²	часто
	почечная недостаточность ¹	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	интерстициальная болезнь легких ^{1,2} , одышка ^{1,2}	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	мукозит ¹ , включая стоматит, сыпь, алопеция ²	очень часто
	зуд	часто

¹ Данные нежелательные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ВАРГАТЕФ не доказана.

² В клинических исследованиях частота встречаемости данных нежелательных реакций у пациентов, принимавших нинтеданиб в комбинации с доцетакселом, не превышала частоту встречаемости таковых у пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

³ Пожалуйста, обратитесь также к инструкции по медицинскому применению доцетаксела.

⁴ Случаи панкреатита были зафиксированы у пациентов, принимавших нинтеданиб при лечении ИЛФ и НМРЛ. Большая часть этих случаев была зафиксирована у пациентов с показанием ИЛФ. Диарея является часто сообщавшимся нежелательным явлением со стороны ЖКТ. Отмечается тесная временная связь между развитием диареи и применением доцетаксела. В клиническом исследовании LUME-Lung 1 диарея легкой и средней степени тяжести отмечалась у большинства пациентов. Диарея ≥ 3 степени тяжести при использовании комбинированного лечения отмечалась у 6,3 % пациентов, тогда как при использовании одного доцетаксела – только у 3,6 % пациентов.

Такие часто сообщаемые нежелательные реакции, как тошнота и рвота, в большинстве случаев были легкой или средней степени тяжести.

По данным клинических исследований, применение препарата ВАРГАТЕФ в комбинации с доцетакселом сопровождалось более частым развитием нейтропении ≥ 3 степени тяжести (по критериям CTCv4), чем в случае применения одного доцетаксела.

Повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) и концентрации билирубина было в большинстве случаев обратимым при уменьшении дозы или прерывании терапии.

Ингибирование VEGFR способно привести к увеличению риска кровотечений. В клинических исследованиях у пациентов с аденокарциномой, принимавших ВАРГАТЕФ, повышение частоты кровотечений было сравнимо в обеих лечебных группах. Самым частым видом кровотечений было носовое кровотечение легкой или средней степени тяжести. Дисбаланса легочных или смертельных кровотечений не наблюдалось, о церебральных кровотечениях не сообщалось. Большинство летальных кровотечений были опухоль-ассоциированными.

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из них приводили к летальному исходу. У пациентов с кровотечениями 3 или 4 степени тяжести следует тщательно оценить пользу и риски продолжения терапии препаратом ВАРГАТЕФ, а также необходимо рассмотреть возможность прекращения данной терапии. При возобновлении терапии препаратом ВАРГАТЕФ рекомендуется использовать сниженную суточную дозу.

Частота артериальных тромбоэмболий в двух оцениваемых группах исследования LUME-Lung 1 была сопоставимой. Пациенты с недавно перенесенным инфарктом миокарда или инсультом из исследования исключались.

Частота перфораций ЖКТ в отдельных лечебных группах в клинических исследованиях была сопоставима.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		ИЛФ	Другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом	ИЗЛ - ССД
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита	часто	очень часто	часто
	снижение массы тела	часто	часто	часто
	дегидратация	нечасто	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	инфаркт миокарда	нечасто	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	кровотечение ^{1,2}	часто	часто	часто
	повышение артериального давления	нечасто	часто	часто

	аневризмы и расслоение артерий	частота неизвестна	частота неизвестна	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения	нечасто	нечасто	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, тошнота, боль в области живота	очень часто	очень часто	очень часто
	рвота	часто	очень часто	очень часто
	панкреатит	нечасто	нечасто	частота неизвестна
	колит	нечасто	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности печеночных ферментов	очень часто	очень часто	очень часто
	повышение активности АЛТ	часто	очень часто	часто
	повышение активности АСТ, повышение активности ГГТ	часто	часто	часто
	повышение активности щелочной фосфатазы	нечасто	часто	часто
	повышение концентрации билирубина	нечасто	нечасто	частота неизвестна
	лекарственное поражение печени	нечасто	часто	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	часто	часто	нечасто
	зуд	нечасто	нечасто	нечасто
	алопеция	нечасто	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто	часто	часто
	синдром задней обратной энцефалопатии	частота неизвестна	частота неизвестна	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия	нечасто	нечасто	частота неизвестна
	почечная недостаточность	частота неизвестна	нечасто	нечасто

¹ Представленный термин описывает более широкую группу нежелательных явлений, нежели чем отдельное состояние или термин, предусмотренный MedDRA.

² В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из которых приводили к летальному исходу.

В клинических исследованиях диарея была наиболее часто репортируемым желудочно-кишечным явлением. У большинства пациентов данные явления были легкой и средней степени тяжести и отмечались на протяжении первых 3 месяцев лечения. В исследованиях INPULSIS у пациентов с ИЛФ диарея отмечалась у 62,4 % по сравнению с 18,4 % пациентов, получавших препарат ВАРГАТЕФ или плацебо соответственно.

Диарея стала причиной снижения дозы у 10,7 % пациентов, а прекращения терапии препаратом ВАРГАТЕФ – у 4,4 % пациентов. В исследовании INBUILD у пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом диарея была зарегистрирована у 66,9 % пациентов, получавших лечение препаратом ВАРГАТЕФ по сравнению с 23,9 % получавших плацебо. Диарея стала причиной снижения дозы препарата ВАРГАТЕФ у 16,0 % пациентов и причиной прекращения терапии у 5,7 % пациентов.

В исследовании SENSCIS у пациентов с ИЗЛ-ССД диарея отмечалась у 75,7 % в сравнении с 31,6 % пациентов, получавших препарат ВАРГАТЕФ и плацебо соответственно. Диарея стала причиной снижения дозы препарата ВАРГАТЕФ у 22,2 % пациентов и причиной прекращения терапии препаратом у 6,9 % пациентов.

Тошнота и рвота были часто сообщаемыми нежелательными явлениями. У большинства пациентов отмечалась тошнота и рвота легкой или средней степени тяжести. Тошнота стала причиной прекращения лечения препаратом нинтеданиб у 2 % пациентов, рвота стала причиной прекращения лечения у 0,8 % пациентов. В исследовании INBUILD частота возникновения тошноты и рвоты, приводящих к прекращению применения препарата ВАРГАТЕФ, составила 0,3 % и 0,9 % соответственно. В исследовании SENSCIS тошнота и рвота стали причиной прекращения лечения препаратом ВАРГАТЕФ у 2,1 % и 1,4 % пациентов соответственно.

Ингибирование VEGFR может быть связано с повышением риска развития кровотечений. В клинических исследованиях частота развития кровотечений у пациентов была незначительно выше в группе препарата ВАРГАТЕФ или сопоставимой между группами:

10,3 % по сравнению с 7,8 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;

11,1 % по сравнению с 12,7 % в группе плацебо в исследовании INBUILD;

11,1 % по сравнению с 8,3 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в виде кровотечений были носовые кровотечения, не относившиеся к категории серьезных. Серьезные кровотечения возникали нечасто и с одинаковой частотой в обеих группах терапии:

1,3 % по сравнению с 1,4 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;

0,9 % по сравнению с 1,5 % в группе плацебо в исследовании INBUILD;

1,4 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи несерьезных и серьезных кровотечений, некоторые из которых приводили к летальному исходу. Из клинических исследований исключались пациенты с инфарктом миокарда или инсультом в

ближайшем анамнезе. В клинических исследованиях случаи развития артериальной тромбоземболии встречались нечасто:

2,5 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании INPULSIS;

0,9% по сравнению с 0,9% в группе плацебо в исследовании INBUILD;

0,7 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

В исследовании INPULSIS у большего числа пациентов в группе препарата ВАРГАТЕФ развивался инфаркт миокарда (1,6 %) по сравнению с группой плацебо (0,5 %), в то время как нежелательные реакции в виде ишемической болезни сердца были сравнимы в группах нинтеданиба и плацебо. В исследованиях INBUILD и SENSCIS инфаркт миокарда встречался редко в группе пациентов, получавших препарат ВАРГАТЕФ – 0,9 % по сравнению с 0,9 % в группе плацебо в исследовании INBUILD; 0 % по сравнению с 0,7 % в группе плацебо в исследовании SENSCIS.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях нинтеданиб изучался в наивысшей однократной дозе 450 мг один раз в день. Также зафиксированы случаи передозировки при применении препарата в максимальной дозе 600 мг в течение восьми дней. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с известным профилем безопасности нинтеданиба: увеличение активности ферментов печени и нарушения со стороны ЖКТ. Пациенты полностью восстановились после нежелательных явлений. В исследованиях INPULSIS был зафиксирован один случай непреднамеренного повышения дозы до 600 мг 2 раза в день на протяжении 21 дня у пациента с ИЛФ. В период некорректного приема препарата было зафиксировано развитие несерьезного нежелательного явления (назофарингит), которое купировалось в данном периоде без регистрации каких-либо других нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота на случай передозировки нет. При подозрении на передозировку необходимо отменить ВАРГАТЕФ и проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX09

Механизм действия

Нинтеданиб – ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул, блокирующий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторов фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Кроме того, ингибируются Fms-подобная протеинтирозинкиназа (Flt-3), лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (Lck), протоонкогенная протеинтирозинкиназа (Src) и киназы рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с аденозинтрифосфат (АТФ) связывающим участком этих киназ и блокирует каскады внутриклеточной передачи сигналов, которые, как было продемонстрировано, участвуют в патогенезе ремоделирования фиброзной ткани при интерстициальных заболеваниях легких.

Фармакодинамические эффекты

Опухолевый ангиогенез является процессом, который вносит существенный вклад в рост, прогрессирование и образование метастазов опухоли. Этот процесс преимущественно запускается проангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов (VEGF и bFGF), секретлируемыми опухолевыми клетками, чтобы привлечь эндотелиальные и периваскулярные клетки хозяина и облегчить доставку кислорода и питательных веществ через сосудистую систему. Нинтеданиб эффективно противодействует образованию и развитию сосудистой системы опухоли, приводит к замедлению и остановке роста опухоли.

В исследованиях *in vitro* на клетках человека было показано, что нинтеданиб ингибирует процессы, предположительно связанные с инициацией фиброзного патогенеза, с высвобождением профибротических медиаторов из моноцитов периферической крови и с поляризацией макрофагов с образованием макрофагов, активированных по альтернативному пути. Было продемонстрировано, что нинтеданиб ингибирует фундаментальные процессы фиброза органов, пролиферации и миграции фибробластов, трансформацию в активный фенотип миофибробласта и секрецию внеклеточного матрикса. В исследованиях на животных с использованием многочисленных моделей ИЛФ (идиопатический легочный фиброз), ИЗЛ-ССД (интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии), ИЗЛ-РА (интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите) и других видов фиброза органов было показано противовоспалительное и противофибротическое действие нинтеданиба в легких, коже, сердце, почках и печени. Нинтеданиб также обладает активностью в отношении сосудов. Он уменьшал апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов кожи и замедлял ремоделирование легочных сосудов путем уменьшения пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, толщины стенки легочных сосудов и уменьшал процентную долю окклюзированных легочных сосудов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Линейность

Фармакокинетика нинтеданиба может считаться линейной в отношении времени (т.е. данные, полученные в случае применения однократной дозы, могут экстраполироваться на данные, полученные в результате многократного применения).

Накопление

После многократного применения препарата накопление составляет 1,04 при оценке максимальной концентрации (C_{max}) и 1,38 при оценке площади под кривой

«концентрация-время» (AUC_T). Остаточные концентрации нинтеданиба остаются стабильными в течение одного года и более.

Абсорбция

C_{max} нинтеданиба в плазме крови достигается приблизительно через 2-4 часа после приема препарата во время еды (диапазон 0,5-8 часов). Абсолютная биодоступность дозы 100 мг составляет у здоровых добровольцев 4,69 % (90 % доверительный интервал (ДИ): 3,615-6,078).

Установлено, что экспозиция нинтеданиба увеличивается пропорционально дозе (в диапазонах доз 50-450 мг один раз в день и 150-300 мг два раза в день). Устойчивые концентрации в плазме крови достигаются, как максимум, в течение одной недели после начала приема.

Экспозиция нинтеданиба увеличивается после приема пищи примерно на 20 % по сравнению с приемом препарата натощак (ДИ: 95,3-152,5 %), а всасывание замедляется. Медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови натощак – 2,00 часа, после еды – 3,98 часа.

Распределение

Распределение нинтеданиба осуществляется путем двухфазной кинетики. После внутривенной инфузии во время терминальной фазы наблюдается большой объем распределения (V_d) 1050 л, геометрический коэффициент вариации (gCV) 45,0 %.

Связывание нинтеданиба с белками плазмы человека *in vitro* считается значительным, связанная фракция составляет 97,8 %. Основным белком, участвующим в связывании, считается альбумин сыворотки крови. Нинтеданиб преимущественно распределяется в плазме, соотношение кровь/плазма составляет 0,869.

Нинтеданиб является субстратом для гликопротеина-P (P-gp). Показано, что нинтеданиб *in vitro* не является субстратом или ингибитором полипептидных переносчиков органических анионов (OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1), переносчика органических катионов-2 (OCT-2) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью-2 (MRP-2). Нинтеданиб также не является субстратом для белка резистентности рака молочной железы (BCRP). *In vitro* было установлено, что нинтеданиб обладает слабой ингибирующей активностью в отношении OCT-1, BCRP и P-gp, что, как считается, имеет небольшую клиническую значимость. Такое же заключение сделано в отношении нинтеданиба как субстрата для OCT-1.

Биотрансформация

Основной реакцией, участвующей в метаболизме нинтеданиба, является гидролитическое расщепление с помощью эстераз, что приводит к образованию

свободного кислого метаболита нинтеданиба. В доклинических исследованиях *in vivo* установлено, что данный метаболит не обладает эффективностью, несмотря на влияние на целевые рецепторы препарата. В дальнейшем он глюкуронизируется ферментами уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазами (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10) с образованием глюкуронида.

Считается, что биотрансформация нинтеданиба с участием изоферментов CYP происходит только в небольшой степени, основное участие принимает изофермент CYP 3A4. В исследовании ADME у человека основной метаболит, образующийся с участием изоферментов CYP, обнаружить в плазме не удалось. По данным исследования *in vitro*, CYP-зависимый метаболизм составляет примерно 5 %, тогда как расщепление, осуществляемое эстеразами, составляет 25 %.

Элиминация

Общий клиренс из плазмы после внутривенной инфузии составляет 1390 мл/мин (gCV 28,8 %). Экскреция почками неизменной активной субстанции в течение 48 часов после приема нинтеданиба внутрь составляет примерно 0,05 % от величины дозы (gCV 31,5 %), а после внутривенного введения – примерно 1,4 % (gCV 24,2 %); почечный клиренс составляет 20 мл/мин (gCV 32,6 %). После приема внутрь [¹⁴C]-нинтеданиба радиоактивный материал выводился преимущественно с желчью и обнаруживался в кале (93,4 % от величины дозы, gCV 2,61 %). Вклад почечной экскреции в общий клиренс составляет 0,649 % от величины дозы (gCV 26,3 %). Выведение считается полным (более 90 %) через 4 дня после приема. Период полувыведения нинтеданиба составляет от 10 до 15 часов (gCV примерно 50 %).

Зависимость эффекта от экспозиции

НМРЛ

В ходе исследования зависимости нежелательных явлений от фармакокинетики нинтеданиба была установлена тенденция к более частому повышению активности ферментов печени при большей экспозиции нинтеданиба. Подобной зависимости не отмечается для нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Для клинических конечных точек анализ взаимосвязи фармакокинетики с эффективностью не проводился. С помощью метода логистической регрессии установлена статистически значимая взаимосвязь между экспозицией нинтеданиба и влиянием на изменения, обнаруживаемые методом динамической контрастной магнитно-резонансной томографии.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

Анализ зависимости «экспозиция-ответ» показал наличие взаимосвязи типа E_{\max} между воздействием в диапазоне, наблюдавшемся в ряде исследований II и III фазы, и ежегодным уровнем снижения форсированной жизненной емкости легких; EC_{50} составляла около 3 нг/мл (относительная стандартная ошибка: приблизительно 55 %). Для сравнения медиана наблюдаемых минимальных концентраций нинтеданиба при применении препарата ВАРГАТЕФ в дозе 150 мг 2 раза в сутки составляла примерно 10 нг/мл.

В отношении безопасности, возможно, имеется слабая взаимосвязь между экспозицией нинтеданиба в плазме крови и повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Фактически применяемая доза может быть более существенным прогностическим фактором риска развития диареи любой интенсивности, даже если экспозицию в плазме крови нельзя исключить в качестве определяющего фактора риска.

Фармакокинетика у особых популяций пациентов

Фармакокинетические свойства нинтеданиба были сопоставимы у здоровых добровольцев, пациентов с ИЛФ, другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом, ИЗЛ-ССД и НМРЛ. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа и описательных исследований, на воздействие нинтеданиба не влиял пол (с учетом массы тела), нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести (рассчитанные по клиренсу креатинина), метастазы в печени, общее состояние больного (оценка по опроснику Восточной Объединенной Онкологической Группы, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)), употребление алкоголя, или генотип R-гр. Популяционный фармакокинетический анализ выявил умеренное влияние возраста, массы тела и расовой принадлежности на воздействие нинтеданиба. В связи с тем, что наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность воздействия, эти влияния не считались клинически значимыми. Тем не менее, рекомендуется тщательное мониторингирование пациентов, у которых выявляется несколько таких факторов риска, представленных ниже.

Возраст

Экспозиция нинтеданиба линейно увеличивается с возрастом. У 45-летних пациентов (5-й процентиль) значение $AUC_{\tau,ss}$ (в равновесном состоянии на период дозирования) было ниже на 16 %, а у 76-летних пациентов (95-й процентиль) выше на 13 % по сравнению с пациентами, медиана возраста которых составляла 62 года. Диапазон

возраста, оценивавшийся в ходе анализа, составлял 29-85 лет; возраст более 75 лет отмечался примерно у 5 % популяции пациентов.

Аналогичные исследования у детей не проводились.

Масса тела

Наблюдается обратная корреляция между массой тела и экспозицией нинтеданиба. У пациентов с массой тела 50 кг (5-й перцентиль) величина $AUC_{\tau,ss}$ увеличивалась на 25 %, а у пациентов с массой тела 100 кг (95-й перцентиль) уменьшалась на 19 % по сравнению с пациентами, медиана массы тела которых составляла 71,5 кг.

Раса

Средняя популяционная экспозиция нинтеданиба на 33-50 % выше у пациентов-китайцев, тайваньцев и индийцев, и на 16 % выше у пациентов японского происхождения, а у пациентов-корейцев – на 16-22 % ниже, чем у пациентов европеоидной расы (с поправкой на массу тела). Данные в отношении пациентов негроидной расы являются очень ограниченными, диапазон этих данных сходен с пациентами европеоидной расы.

Печеночная недостаточность

В исследовании I фазы при изучении однократного введения препарата значения C_{max} и AUC были в 2,2 раза выше у добровольцев с легкими нарушениями функции печени (класс A по шкале Чайлд-Пью; 90 % ДИ 1,3-3,7 для C_{max} и 1,2-3,8 для AUC соответственно), чем у здоровых добровольцев.

У добровольцев с умеренными нарушениями функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) значение C_{max} (90 % ДИ 4,4-13,2) было в 7,6 раза выше, и 8,7 раза выше значение AUC (90 % ДИ 5,7-13,1) соответственно, в сравнении со здоровыми добровольцами. В исследовании не принимали участия пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью).

Одновременная терапия с пирфенидоном

Было проведено изучение совместного применения нинтеданиба и пирфенидона у пациентов с ИЛФ в рамках специального фармакокинетического исследования. Пациенты первой группы получали однократную дозу 150 мг нинтеданиба до начала постепенного повышения дозы пирфенидона до максимальной (по 801 мг три раза в сутки), и еще одну дозу нинтеданиба 150 мг по достижении равновесного состояния (в последний день). Пациенты второй группы получали пирфенидон в постоянной дозе 801 мг три раза в сутки. У них была проведена оценка фармакокинетического (ФК) профиля до начала совместной терапии и через 7 дней совместного приема нинтеданиба

в дозировке 150 мг два раза в сутки. В первой группе скорректированные соотношения среднегеометрических значений (90 % ДИ составляли 93 % (57-151%) и 96 % (70-131 %) для показателей C_{max} и AUC_{0-tz} нинтеданиба соответственно (n=12). Во второй группе скорректированные соотношения среднегеометрических значений (90 % ДИ) составляли 97 % (86-110 %) и 95 % (86-106 %) для показателей $C_{max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ пирфенидона соответственно (n=12).

Одновременное применение с гормональными пероральными контрацептивами

В специальном исследовании фармакокинетики пациентки женского пола с ИЗЛ-ССД получали однократную дозу комбинации 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела до и после приема 150 мг нинтеданиба два раза в сутки в течение 10 дней. Скорректированное соотношение геометрических средних значений (90 % доверительный интервал (ДИ)) составило 117 % (108–127 %; C_{max}) и 101 % (93–111 %; AUC_{0-tz}) для этинилэстрадиола и 101 % (90–113 %; C_{max}) и 96 % (91–102 %; AUC_{0-tz}) для левоноргестрела соответственно (n = 15), что указывает на отсутствие значимого влияния одновременного применения нинтеданиба на экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови.

5.3. Данные доклинической безопасности

Общая токсикология

Исследования токсичности при однократном введении у крыс и мышей показали низкий потенциал острой токсичности нинтеданиба.

НМЛР

В исследованиях токсичности при многократном введении на молодых крысах нежелательные реакции (например, утолщение эпифизарных пластинок, поражение резцов) в основном были обусловлены механизмом действия нинтеданиба (т.е. ингибированием VEGFR-2). Эти изменения известны у других ингибиторов VEGFR-2 и могут рассматриваться как класс-эффект.

ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах наблюдались необратимые изменения эмали и дентина в непрерывно быстрорастущих резцах, но не в премолярах или коренных зубах.

Кроме того, наблюдалось утолщение эпифизарных пластинок роста во время фаз роста

костей, которое было обратимым после прекращения лечения. Эти изменения известны у других ингибиторов VEGFR-2 и могут рассматриваться как класс-эффект.

В исследованиях токсичности на животных, не относящихся к грызунам, отмечались диарея и рвота, сопровождающиеся снижением потребления пищи и снижением массы тела.

Признаки повышения активности ферментов печени у крыс, собак и яванских макак отсутствовали. Незначительное повышение активности ферментов печени, не обусловленное серьезными нежелательными реакциями, например, диареей, наблюдалось только у макак-резус.

Репродуктивная токсичность

Исследование мужской фертильности и раннего эмбрионального развития до имплантации у крыс не выявило влияния на репродуктивную систему и фертильность самцов.

У крыс эмбриофетальная смертность и тератогенный эффект наблюдались при уровнях воздействия ниже уровня воздействия на человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ) 200 мг (150 мг в случае ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД) два раза в день. Влияние на развитие осевого скелета и на развитие крупных артерий было отмечено при субтерапевтических уровнях воздействия.

У кроликов эмбриофетальная смертность и тератогенный эффект, сопоставимые с таковыми у крыс, наблюдались при экспозиции немного большей, чем у крыс.

У крыс небольшое количество меченого радиоактивным изотопом нинтеданиба и/или его метаболитов выделялось с грудным молоком (<0,5% от введенной дозы).

В ходе двухлетних исследований канцерогенности на мышах и крысах признаки канцерогенного потенциала нинтеданиба отсутствовали.

Исследования генотоксичности не выявили мутагенного потенциала нинтеданиба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ВАРГАТЕФ, 100 мг, мягкие капсулы

Триглицериды среднецепочечные

Жир твердый

Лецитин (E322)

Оболочка капсулы: желатин, глицерин 85 %, титана диоксид (E171), железа оксид красный (суспензия с глицерином 85 %), железа оксид желтый (суспензия с глицерином 85 %), чернила Опакод® тип S-1-17823.

ВАРГАТЕФ, 150 мг, мягкие капсулы

Триглицериды среднецепочечные

Жир твердый

Лецитин (E322)

Оболочка капсулы: желатин, глицерин 85 %, титана диоксид (E171), железа оксид красный (суспензия с глицерином 85 %), железа оксид желтый (суспензия с глицерином 85 %), чернила Опакод® тип S-1-17823.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы 100 мг

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги с покрытием из сополимера поливинилхлорида/поливинилацетата и фольги на алюминиевой основе (полиамид/алюминий/поливинилхлорид). 6 блистеров в пачку картонную с листком - вкладышем.

Капсулы 150 мг

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги с покрытием из сополимера поливинилхлорида/поливинилацетата и фольги на алюминиевой основе (полиамид/алюминий/поливинилхлорид). 6 блистеров в пачку картонную с листком - вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Тел: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

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

Тел.: +7 727 250 00 77 / Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

ЛП-№(001278)-(РГ-RU)

ЛП-№001278-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.10.2022 г

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВАРГАТЕФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.