

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Витракви®**капсулы 25 мг, 100 мг****Байер АГ, Германия****Изменение № 1**

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Лечение препаратом Витракви® следует проводить под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. Необходимо подтвердить наличие слияния генов <i>NTRK</i> в пробе опухоли до начала лечения с применением препарата Витракви®. Присутствие слияния гена <i>NTRK</i> в образце опухоли должно быть подтверждено валидированным тестом до начала лечения Витракви®.	Способ применения и дозы Лечение препаратом Витракви® следует проводить под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. Необходимо подтвердить наличие слияния генов <i>NTRK</i> в пробе опухоли до начала лечения с применением препарата Витракви®. Присутствие слияния гена <i>NTRK</i> в образце опухоли должно быть подтверждено валидированным тестом до начала лечения Витракви®.
<u>Способ применения</u> Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуется проглотить капсулу целиком, запивая водой. Капсулу не следует открывать, жевать или измельчать.	Препарат Витракви® также доступен в виде раствора для приема внутрь, который обладает эквивалентной биодоступностью при пероральном приеме. Раствор для приема внутрь можно использовать для замены капсул при необходимости.
<u>Режим дозирования</u>	<u>Способ применения</u>
<u>Взрослые</u> Рекомендуемая доза препарата Витракви® для взрослых составляет 100 мг. Препарат	Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуется проглотить капсулу целиком, запивая водой. Капсулу не следует открывать, жевать или измельчать.

Старая редакция	Новая редакция
принимается перорально, два раза в день до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности. <i>Дети</i> Расчет дозы должен производиться на основании площади поверхности тела. Максимальная разовая доза препарата 100 мг. Рекомендуется принимать 100 мг/м² два раза в день до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. <i>Пропуск дозы</i> В случае пропуска дозы, пациенту не следует восполнять пропущенную дозу. Следует принять следующую дозу препарата в обычное время. При возникновении рвоты не следует принимать дополнительную дозу. <i>Коррекция дозы</i> В случае всех нежелательных реакций 2-ой степени целесообразно продолжить лечение, при этом рекомендуется тщательный контроль реакций во избежание усугубления токсичности. Пациенты с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 2-ой степени должны наблюдаться с проведением лабораторных анализов уровня активности ферментов каждые 1–2 недели после выявления токсичности 2-ой степени до момента ее разрешения, чтобы установить необходимость прерывания приема препарата или уменьшения его дозы (см. раздел «Особые указания»). В случае нежелательных реакций 3-ей или 4-ой степени: • Приостановите прием препарата Витракви® до разрешения нежелательной реакции или ослабления симптомов	<u>Режим дозирования</u> <u>Взрослые</u> Рекомендуемая доза препарата Витракви® для взрослых составляет 100 мг. Препарат принимается перорально, два раза в день до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности. <i>Дети</i> Расчет дозы должен производиться на основании площади поверхности тела. Максимальная разовая доза препарата 100 мг. Рекомендуется принимать 100 мг/м² два раза в день до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. <i>Пропуск дозы</i> В случае пропуска дозы пациенту не следует восполнять пропущенную дозу. Следует принять следующую дозу препарата в обычное время. При возникновении рвоты не следует принимать дополнительную дозу. <i>Коррекция дозы</i> При любой нежелательной реакции 2-ой степени целесообразно продолжить лечение, при этом рекомендуется тщательный контроль реакций во избежание усугубления токсичности. Пациенты с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 2-ой степени должны наблюдаться с проведением лабораторных анализов уровня активности ферментов каждые 1–2 недели после выявления токсичности 2-ой степени до момента ее разрешения, чтобы установить необходимость прерывания приема препарата или уменьшения его дозы (см. раздел «Особые указания»).

Старая редакция

нежелательной реакции. Возобновите прием препарата в следующей скорректированной дозе, если реакция разрешилась в течение 4-х недель.

- Полностью отмените прием препарата Витракви®, если нежелательная реакция не разрешилась в течение 4-х недель.

Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® при нежелательных реакциях приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® в случае нежелательных реакций

Коррекция дозы	Взрослые и подростки с площадью поверхности и тела не менее 1,0 м ²	Дети с площадью поверхности тела менее 1,0 м ²
Первая	75 мг внутрь два раза в сутки	75 мг/м ² внутрь два раза в день
Вторая	50 мг внутрь два раза в сутки	50 мг/м ² внутрь два раза в день
Третья	100 мг внутрь один раз в сутки	25 мг/м ² внутрь два раза в день*

* Пациенты детского возраста, получающие препарат в дозе 25 мг/м² внутрь два раза в день, должны продолжать лечение по этой схеме даже в том случае, если площадь поверхности их тела превысит 1,0 м² во время лечения. При третьей коррекции дозы максимальная доза должна составлять 25 мг/м² внутрь два раза в день.

Если у пациентов сохраняется неприемлемая токсичность после трех коррекций дозы, применение данного

Новая редакция

В случае нежелательных реакций 3-ей или 4-ой степени:

- Приостановите прием препарата Витракви® до разрешения нежелательной реакции или ослабления симптомов нежелательной реакции. Возобновите прием препарата в следующей скорректированной дозе, если реакция разрешилась в течение 4-х недель.

- Полностью отмените прием препарата Витракви®, если нежелательная реакция не разрешилась в течение 4-х недель.

Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® при нежелательных реакциях приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® в случае нежелательных реакций

Коррекция дозы	Взрослые и подростки с площадью поверхности и тела не менее 1,0 м ²	Дети с площадью поверхности тела менее 1,0 м ²
Первая	75 мг внутрь два раза в сутки	75 мг/м ² внутрь два раза в день
Вторая	50 мг внутрь два раза в сутки	50 мг/м ² внутрь два раза в день
Третья	100 мг внутрь один раз в сутки	25 мг/м ² внутрь два раза в день*

* Пациенты детского возраста, получающие препарат в дозе 25 мг/м² внутрь два раза в день, должны продолжать лечение по этой схеме даже в том случае, если площадь поверхности их тела превысит 1,0 м² во время лечения. При третьей коррекции дозы максимальная

Старая редакция	Новая редакция
препарата необходимо отменить полностью.	доза должна составлять 25 мг/м² внутрь два раза в день.
<u>Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами СУРЗА4</u>	Если у пациентов сохраняется неприемлемая токсичность после трех коррекций дозы, применение данного препарата необходимо отменить полностью.
<u>Совместное применение с сильными ингибиторами СУРЗА4</u>	<u>Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами СУРЗА4</u>
Следует избегать совместного применения сильных ингибиторов СУРЗА4, включая грейпфрут или грейпфрутовый сок, с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным ингибитором СУРЗА4 избежать не удастся, дозу препарата Витракви® следует снизить на 50%. По прошествии 3–5 периодов полувыведения с момента отмены ингибитора прием препарата Витракви® может быть возобновлен в той же дозе, в которой он применялся до начала лечения ингибитором СУРЗА4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	<u>Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами СУРЗА4</u> <u>Совместное применение с сильными ингибиторами СУРЗА4</u> Следует избегать совместного применения сильных ингибиторов СУРЗА4, включая грейпфрут или грейпфрутовый сок, с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным ингибитором СУРЗА4 избежать не удастся, дозу препарата Витракви® следует снизить на 50%. По прошествии 3–5 периодов полувыведения с момента отмены ингибитора прием препарата Витракви® может быть возобновлен в той же дозе, в которой он применялся до начала лечения ингибитором СУРЗА4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
<u>Особые группы пациентов</u>	<u>Совместное применение с сильными или умеренными индукторами СУРЗА4</u>
<u>Пациенты с нарушением функции печени</u>	Следует избегать совместного применения сильных индукторов СУРЗА4 с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным индуктором СУРЗА4 избежать не удастся, дозу препарата Витракви® следует увеличить в два раза. При совместном применении с умеренным индуктором СУРЗА4 следует также увеличить дозу препарата Витракви® в два раза. По прошествии 3–5 периодов полувыведения с момента отмены индуктора прием препарата Витракви® может быть возобновлен в той же дозе, в
Следует снизить начальную дозу препарата Витракви® на 50% у пациентов с нарушениями функции печени средней (класс В по классификации Чайлд – Пью) или тяжелой (класс С по классификации Чайлд – Пью) степени тяжести.	Следует избегать совместного применения сильных индукторов СУРЗА4 с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным индуктором СУРЗА4 избежать не удастся, дозу препарата Витракви® следует увеличить в два раза. При совместном применении с умеренным индуктором СУРЗА4 следует также увеличить дозу препарата Витракви® в два раза. По прошествии 3–5 периодов полувыведения с момента отмены индуктора прием препарата Витракви® может быть возобновлен в той же дозе, в
У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы не требуется.	У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.
<u>Пациенты с нарушением функции почек</u>	<u>Пациенты с нарушением функции почек</u>
У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.	У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.
<u>Пожилые пациенты</u>	<u>Пожилые пациенты</u>

Старая редакция	Новая редакция
У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.	которой он применялся до начала лечения индуктором СУРЗА4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <u>Особые группы пациентов</u> <u>Пациенты с нарушением функции печени</u> Следует снизить начальную дозу препарата Витракви® на 50% у пациентов с нарушениями функции печени средней (класс В по классификации Чайлд – Пью) или тяжелой (класс С по классификации Чайлд – Пью) степени тяжести. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы не требуется. <u>Пациенты с нарушением функции почек</u> У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. <u>Пожилые пациенты</u> У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.
Побочное действие <u>Обзор профиля безопасности</u> К наиболее часто ($\geq 20\%$) регистрируемым нежелательным реакциям при приеме препарата Витракви® относились утомляемость, повышение уровня АЛТ, запор, головокружение, анемия, повышение уровня АСТ, рвота, тошнота и миалгия. Большинство нежелательных реакций характеризовались 1-ой или 2-ой степенью. Наиболее тяжелые зарегистрированные степени при приеме препарата Витракви® были определены в следующих случаях: при снижении числа нейтрофилов,	Побочное действие <u>Обзор профиля безопасности</u> К наиболее часто ($\geq 20\%$) регистрируемым нежелательным реакциям при приеме препарата Витракви® относились утомляемость, рвота, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, запор, диарея, тошнота, анемия, головокружение, и миалгия. Большинство нежелательных реакций характеризовались 1-ой или 2-ой степенью. Наиболее тяжелые зарегистрированные степени при приеме препарата Витракви® были определены в следующих случаях: при снижении числа нейтрофилов,

Старая редакция	Новая редакция
повышении уровня АЛТ и АСТ до 4-ой степени; при анемии, увеличении массы тела, утомляемости, миалгии, нарушении походки, головокружении, тошноте, рвоте, мышечной слабости, парестезии, запоре и снижении числа лейкоцитов и повышение уровня щелочной фосфатазы в крови до 3-ей степени. Полная отмена препарата Витракви® из-за нежелательных явлений, возникших во время лечения и связанных с исследуемым препаратом, имела место у 2% пациентов (повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, мышечная слабость, тошнота, наружный кишечный свищ, снижение числа нейтрофилов, повышение уровня липазы и повышение уровня амилазы). Большинство явлений, приводящих к снижению дозы, наблюдалось в первые три месяца лечения. <i>Таблица нежелательных реакций</i> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований у пациентов, получавших препарат Витракви®, приведены в таблице ниже. Они классифицированы в соответствии с системно-органным классом (Медицинский словарь MedDRA). Нежелательные реакции сгруппированы по частоте явления. Группы по частоте определены в соответствии со следующим принципом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости. Таблица 5. Нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований у пациентов,	повышении уровня АЛТ и АСТ до 4-ой степени, при повышении уровня щелочной фосфатазы в крови, снижении числа тромбоцитов, анемии, увеличении массы тела, утомляемости, миалгии, нарушении походки, головокружении, диарее, тошноте, рвоте, мышечной слабости, парестезии. Полная отмена препарата Витракви® из-за нежелательных явлений, возникших во время лечения и связанных с исследуемым препаратом, имела место у 2% пациентов (повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, мышечная слабость, тошнота, наружный кишечный свищ, снижение числа нейтрофилов, повышение уровня липазы и повышение уровня амилазы, дефицит эмоций и гиповентиляция). Большинство явлений, приводящих к снижению дозы, наблюдалось в первые три месяца лечения. <i>Таблица нежелательных реакций</i> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований у пациентов, получавших препарат Витракви®, приведены в таблице ниже. Они классифицированы в соответствии с системно-органным классом (Медицинский словарь MedDRA). Нежелательные реакции сгруппированы по частоте явления. Группы по частоте определены в соответствии со следующим принципом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости. Таблица 5. Нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований у пациентов,

Старая редакция			Новая редакция		
принимающих препарат Витракви® (объединенный анализ)			принимающих препарат Витракви® (объединенный анализ)		
Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (от ≥1/100 до <1/10)	Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (от ≥1/100 до <1/10)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость		Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Нарушение походки Парестезия	Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Нарушение походки Парестезия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Запор	Дисгевзия	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Запор Диарея	Дисгевзия
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Миалгия Мышечная слабость		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Миалгия Мышечная слабость	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числа лейкоцитов (лейкопения)		Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числа лейкоцитов (лейкопения)	Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)
Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	АСТ АЛТ Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	АСТ АЛТ Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови
<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>			<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>		
Неврологические реакции			Неврологические реакции		

Старая редакция	Новая редакция
В общей базе данных по безопасности (N = 279), максимальной зарегистрированной степенью неврологической реакции была 3-я степень, которая наблюдалась у восьми (3%) пациентов и включала в себя головокружения, нарушения походки и парестезии (по 1% для каждой реакции). Реакции 2-ой степени были зарегистрированы менее чем у 6% пациентов, а большинство зарегистрированных случаев составили реакции 1-ой степени. Случаев 4-ой степени зарегистрировано не было. Неврологические реакции, приводящие к коррекции дозы, включали в себя головокружение (6 пациентов), парестезию (2 пациента) и нарушение походки (2 пациента). Ни одна из этих нежелательных реакций не привела к прекращению лечения. Во всех случаях пациенты с признаками противоопухолевой активности, которым требовалось снижение дозы, могли продолжать лечение с уменьшенной дозой и/или по скорректированному графику (см. раздел «Особые указания»). <i>Повышение уровня трансаминаз</i> В общей базе данных по безопасности (N = 279), повышение уровня трансаминаз максимально зарегистрированной степени было представлено повышением уровня АЛТ до 4-ой степени у 2 пациентов (<1%) и повышением уровня АСТ до 4-ой степени у 1 пациента (<1%). Явления 3-ей степени в виде повышения уровня АЛТ имели место у семи пациентов (3%), а явления 3-ей степени в виде повышения уровня АСТ имели место у шести пациентов (2%). Большинство случаев повышения до 3-ей степени были кратковременными и появлялись во время 1—2 циклов лечения и разрешались до 1-ой степени к 3—4 циклам лечения. По 13 пациентов (5%)	В общей базе данных по безопасности (N = 331), максимальной зарегистрированной степенью неврологической реакции была 3-я степень, которая наблюдалась у восьми (3%) пациентов и включала в себя головокружения, нарушения походки и парестезии (по 1% для каждой реакции). Реакции 2-ой степени были зарегистрированы менее чем у 6% пациентов, а большинство зарегистрированных случаев составили реакции 1-ой степени. Случаев 4-ой степени зарегистрировано не было. Неврологические реакции, приводящие к коррекции дозы, включали в себя головокружение (6 пациентов), парестезию (2 пациента) и нарушение походки (2 пациента). Ни одна из этих неврологических нежелательных реакций не привела к прекращению лечения. Во всех случаях пациенты с признаками противоопухолевой активности, которым требовалось снижение дозы, могли продолжать лечение с уменьшенной дозой и/или по скорректированному графику (см. раздел «Особые указания»). <i>Повышение уровня трансаминаз</i> В общей базе данных по безопасности (N = 331), повышение уровня трансаминаз максимально зарегистрированной степени было представлено повышением уровня АЛТ до 4-ой степени у 2 пациентов (<1%) и повышением уровня АСТ до 4-ой степени у 1 пациента (<1%). Явления 3-ей степени в виде повышения уровня АЛТ имели место у десяти пациентов (3%), а явления 3-ей степени в виде повышения уровня АСТ имели место у девяти пациентов (3%). Большинство случаев повышения до 3-ей степени были кратковременными и появлялись во время 1—2 циклов лечения и разрешались до 1-ой степени к 3—4 циклам лечения. По 19 пациентов (5%)

Старая редакция						Новая редакция					
продemonстрировали повышение уровней АЛТ и АСТ 2-ой степени, а повышение уровней АЛТ и АСТ 1 степени наблюдалось у 57 (20%) пациентов и 51 (18%) пациента, соответственно. В большинстве случаев повышения уровня трансаминаз 1-ой и 2-ой степени состояние показателя не ухудшалось при продолжении лечения с нескорректированной дозировкой. Повышение уровней АЛТ и АСТ, приводящее к коррекции дозы, наблюдалось у 14 (5%) пациентов и 13 (5%) пациентов, соответственно (см. раздел «Особые указания»). <u>Аномальные значения лабораторных показателей</u> Лабораторно значимые нежелательные реакции, которые отвечают внутренним критериям НЛР (нежелательная лекарственная реакция), приводятся в таблице 6 по отклонениям лабораторных показателей от нормы. Таблица 6. Отклонения лабораторных показателей от нормы на основе лабораторных отчетов						продemonстрировали повышение уровней АЛТ и АСТ 2-ой степени, а повышение уровней АЛТ и АСТ 1 степени наблюдалось у 67 (18%) пациентов и 64 (19%) пациента, соответственно. В большинстве случаев повышения уровня трансаминаз 1-ой и 2-ой степени состояние показателя не ухудшалось при продолжении лечения с нескорректированной дозировкой. Повышение уровней АЛТ и АСТ, приводящее к коррекции дозы, наблюдалось у 17 (5%) пациентов и 17 (5%) пациентов, соответственно (см. раздел «Особые указания»). <u>Аномальные значения лабораторных показателей</u> Лабораторно значимые нежелательные реакции, которые отвечают внутренним критериям НЛР (нежелательная лекарственная реакция), приводятся в таблице 6 по отклонениям лабораторных показателей от нормы. Таблица 6. Отклонения лабораторных показателей от нормы на основе лабораторных отчетов					
Лабораторный параметр (SOC/PT)	Выборка для общего анализа безопасности N = 279, n (%)					Лабораторный параметр (SOC/PT)	Выборка для общего анализа безопасности N = 331, n (%)				
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Все степени		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Все степени
	Исследования						Исследования				
	Повышение	140 (50)	26 (9)	10 (4)	2(1)	178 (64)	Повышение	175 (53)	28 (8)	14 (4)	2(1) 219 (66)

Старая редакция						Новая редакция					
уровня АСТ						уровня АСТ					
Повышение уровня АЛТ	145 (52)	19 (7)	9 (3)	3 (1)	176 (63)	Повышение уровня АЛТ	173 (52)	24 (7)	13 (4)	3 (1)	213 (64)
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	109 (39)	26 (9)	7 (3)	0	142 (51)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	131 (40)	43 (13)	11 (3)	0	185 (56)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Снижение числа нейтрофилов	31 (11)	35 (13)	21 (8)	6 (2)	93 (33)	Снижение числа нейтрофилов	33 (16)	44 (13)	27 (8)	7 (2)	111 (34)
Снижение числа лейкоцитов	80 (29)	23 (8)	5 (2)	1 (<1)	109 (39)	Снижение числа лейкоцитов	99 (29)	25 (8)	5 (2)	4 (1)	133 (40)
Включает отклонения лабораторных показателей от нормы, которые, по сообщениям, связаны с лечением, по крайней мере, для 5% пациентов.						Включает отклонения лабораторных показателей от нормы, которые, по сообщениям, связаны с лечением, по крайней мере, для 5% пациентов.					
Данные основаны на максимальной степени токсичности, зарегистрированной в ходе исследования, включая пациентов, у которых не было отмечено изменений по сравнению с базовой оценкой (таблицы данных об изменении лабораторных показателей).						Данные основаны на максимальной степени токсичности, зарегистрированной в ходе исследования, включая пациентов, у которых не было отмечено изменений по сравнению с базовой оценкой (таблицы данных об изменении лабораторных показателей).					
Явлений 5 степени не отмечено.						Данные основаны на максимальной степени токсичности, зарегистрированной в ходе исследования, включая пациентов, у которых не было отмечено изменений по сравнению с базовой оценкой (таблицы данных об изменении лабораторных показателей).					
(NCI CTCAE), версия 4.03						Включает отклонения лабораторных показателей от нормы, которые, по сообщениям, связаны с лечением, по крайней мере, для 5% пациентов.					
						Снижение числа тромбоцитов	53 (16)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)	61 (18)

Старая редакция	Новая редакция
<u>Дополнительная информация по отдельным группам пациентов</u> <i>Дети и подростки</i> Из 279 пациентов, получавших препарат Витракви®, 92 (33%) пациентов были в возрасте от 28 дней до 18 лет. Профиль безопасности в популяции пациентов детского возраста (<18 лет) согласовывался с таковым в популяции взрослых пациентов с точки зрения типов зарегистрированных нежелательных явлений. Большинство нежелательных реакций были 1-ой или 2-ой степени и разрешались без корректировки дозы или отмены приема препарата Витракви®. Такие нежелательные реакции, как рвота (42% в сравнении с 17% у взрослых), снижение числа лейкоцитов (20% в сравнении с 7% у взрослых), снижение числа нейтрофилов (29% в сравнении с 5% у взрослых) и повышение уровней трансаминаз (АЛТ: 37% в сравнении с 24% у взрослых и АСТ: 32% в сравнении с 22% у взрослых), были более частыми у пациентов детского возраста, по сравнению со взрослыми. Большинство этих нежелательных реакций были зарегистрированы в контексте с сопутствующей вирусной инфекцией и с повреждением костного мозга от предшествующей системной химиотерапии. Повышение уровня ферментов печени у детей в возрасте до 1 года может быть связано с незрелостью функции печени. <i>Пациенты пожилого и старческого возраста</i> Из 279 пациентов в общей популяции для оценки безопасности, которые получали препарат Витракви®, 54 (19%) пациента были в возрасте ≥ 65 лет и 13 (5%)	оценкой (таблицы данных об изменении лабораторных показателей). Явлений 5 степени не отмечено. (NCI CTCAE), версия 4.03 <u>Дополнительная информация по отдельным группам пациентов</u> <i>Дети и подростки</i> Из 331 пациентов, получавших препарат Витракви®, 117 (35%) пациентов были в возрасте от 28 дней до 18 лет. Профиль безопасности в популяции пациентов детского возраста (<18 лет) согласовывался с таковым в популяции взрослых пациентов с точки зрения типов зарегистрированных нежелательных явлений. Большинство нежелательных реакций были 1-ой или 2-ой степени и разрешались без корректировки дозы или отмены приема препарата Витракви®. Такие нежелательные реакции как рвота (50% в сравнении с 18% у взрослых), диарея (34% в сравнении с 23% у взрослых), снижение числа лейкоцитов (20% в сравнении с 7% у взрослых), снижение числа нейтрофилов (31% в сравнении с 5% у взрослых), снижение числа тромбоцитов (13% в сравнении с 3% у взрослых) и повышение уровней трансаминаз (АЛТ: 35% в сравнении с 23% у взрослых и АСТ: 35% в сравнении с 22% у взрослых) были более частыми у пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми. Большинство этих нежелательных реакций были зарегистрированы в контексте с сопутствующей вирусной инфекцией и с повреждением костного мозга от предшествующей системной химиотерапии. Повышение уровня ферментов печени у детей в возрасте до 1 года может быть связано с незрелостью функции печени.

Старая редакция	Новая редакция
пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Профиль безопасности у пожилых пациентов (≥ 65 лет) сопоставляется со схожим у более молодых пациентов (<65 лет). Такие нежелательные реакции, как головокружение, нарушение походки, анемия и мышечная слабость чаще встречались у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.	<i>Пациенты пожилого и старческого возраста</i> Из 331 пациента в общей популяции для оценки безопасности, которые получали препарат Витракви®, 59 (19%) пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 14 (4%) пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Профиль безопасности у пожилых пациентов (≥ 65 лет) сопоставляется со схожим у более молодых пациентов (<65 лет). Такие нежелательные реакции, как головокружение, утомляемость и мышечная слабость чаще встречались у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Влияние других лекарственных препаратов на ларотректиниб</i> Ларотректиниб является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A, P-гликопротеина (P-gr) и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Одновременное применение препарата Витракви® с сильными ингибиторами CYP3A, ингибиторами P-gr и BCRP (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол, грейпфрут или грейпфрутовый сок) увеличивает концентрацию ларотректиниба в плазме. Совместное применение препарата Витракви® с сильными индукторами CYP3A и P-gr (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин или зверобой) снижает концентрацию ларотректиниба в плазме. • <i>Влияние ингибиторов CYP3A, P-gr и BCRP на ларотректиниб</i>	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Влияние других лекарственных препаратов на ларотректиниб</i> Ларотректиниб является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A, P-гликопротеина (P-gr) и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Одновременное применение препарата Витракви® с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A, ингибиторами P-gr и BCRP (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол, грейпфрут или грейпфрутовый сок) увеличивает концентрацию ларотректиниба в плазме. Совместное применение препарата Витракви® с сильными или умеренными индукторами CYP3A и сильными индукторами P-gr (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин или зверобой) снижает концентрацию ларотректиниба в плазме.

Старая редакция	Новая редакция
Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, показывают, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с итраконазолом (сильный ингибитор CYP3A и ингибитор P-гр и BCRP) в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 7 дней увеличивало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба в 2,8 раза и 4,3 раза соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Клинические данные у здоровых взрослых пациентов демонстрируют, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с рифампицином (ингибитор P-гр и BCRP) в однократной дозе 600 мг увеличивало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба в 1,8 и 1,7 раза, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Влияние индукторов CYP3A и P-гр на ларотректиниб</i> Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, демонстрируют, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с рифампицином (сильный индуктор CYP3A и P-гр) в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 11 дней снижало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба на 71% и 81% соответственно (см. раздел «Особые указания»). <u>Влияние ларотректиниба на другие лекарственные препараты</u> <i>Влияние ларотректиниба на субстраты CYP3A</i> Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, указывают на то, что одновременное применение препарата Витракви® (100 мг два раза в	<i>Влияние ингибиторов CYP3A, P-гр и BCRP на ларотректиниб</i> Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, показывают, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с итраконазолом (сильный ингибитор CYP3A и ингибитор P-гр и BCRP) в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 7 дней увеличивало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба в 2,8 раза и 4,3 раза соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование показало, что совместное применение препарата Витракви® с умеренными ингибиторами CYP3A4 (флуконазолом или дилтиаземом) увеличит показатели C_{max} в 1,9 раза и AUC в 2,7 раза. Ожидается, что изменение экспозиции Витракви® при совместном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 не будет клинически значимым. Клинические данные у здоровых взрослых пациентов демонстрируют, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с рифампицином (ингибитор P-гр и BCRP) в однократной дозе 600 мг увеличивало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба в 1,8 и 1,7 раза соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Влияние индукторов CYP3A и P-гр на ларотректиниб</i> Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, демонстрируют, что совместное применение препарата Витракви® в однократной дозе 100 мг с рифампицином (сильный индуктор CYP3A и P-гр) в дозе

Старая редакция	Новая редакция
день в течение 10 дней) увеличивало показатели $C_{\max}$ и AUC мидазолама в 1,7 раз при пероральном применении по сравнению с показателями, зарегистрированными при применении мидазолама отдельно, что позволяет предположить, что ларотректиниб является слабым ингибитором CYP3A. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении субстратов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus или такролимус) у пациентов, принимающих препарат Витракви®. Если у пациентов, принимающих препарат Витракви®, требуется одновременное применение данных субстратов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном, может потребоваться снижение дозы субстратов CYP3A из-за нежелательных реакций. - Влияние ларотректиниба на субстраты CYP2B6 Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб индуцирует субстраты CYP2B6. Одновременное применение ларотректиниба с субстратами CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренз) может снизить их воздействие. - Влияние ларотректиниба на другие субстраты транспортных белков Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб является ингибитором субстрата OATP1B1. Никаких клинических исследований для изучения взаимодействия с субстратами OATP1B1 не проводилось. Следовательно, нельзя исключить, что одновременное применение ларотректиниба с субстратами	600 мг один раз в сутки в течение 11 дней снижало показатели $C_{\max}$ и AUC ларотректиниба на 71% и 81% соответственно (см. раздел «Особые указания»). Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование показало, что совместное применение препарата Витракви® с умеренным индуктором CYP3A4 (эфавирензом) приведет к снижению показателей $C_{\max}$ Витракви® на 60% и AUC на 72% по сравнению с приемом Витракви® отдельно (см. раздел «Способ применения и дозы»). <u>Влияние ларотректиниба на другие лекарственные препараты</u> Влияние ларотректиниба на субстраты CYP3A Клинические данные, полученные у здоровых взрослых пациентов, указывают на то, что одновременное применение препарата Витракви® (100 мг два раза в день в течение 10 дней) увеличивало показатели $C_{\max}$ и AUC мидазолама в 1,7 раз при пероральном применении по сравнению с показателями, зарегистрированными при применении мидазолама отдельно, что позволяет предположить, что ларотректиниб является слабым ингибитором CYP3A. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении субстратов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus или такролимус) у пациентов, принимающих препарат Витракви®. Если у пациентов, принимающих препарат Витракви®, требуется одновременное применение данных субстратов CYP3A с

Старая редакция	Новая редакция
ОАТР1В1 (например, валсартан, статины) может увеличить их воздействие. <i>Влияние ларотректиниба на субстраты ферментов, регулируемых PXR</i> Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб может индуцировать ферменты, регулируемые PXR (например, семейство CYP2C и UGT). Одновременное применение ларотректиниба с субстратами CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 (например, репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) может уменьшить их воздействие. <i>Гормональные контрацептивы</i> В настоящее время неизвестно, может ли ларотректиниб снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия. Поэтому женщинам, использующим гормональные контрацептивы системного действия, следует рекомендовать использовать барьерный метод контрацепции.	узким терапевтическим диапазоном, может потребоваться снижение дозы субстратов CYP3A из-за нежелательных реакций. <i>Влияние ларотректиниба на субстраты CYP2B6</i> Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб индуцирует субстраты CYP2B6. Одновременное применение ларотректиниба с субстратами CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренз) может снизить их воздействие. <i>Влияние ларотректиниба на другие субстраты транспортных белков</i> Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб является ингибитором субстрата ОАТР1В1. Никаких клинических исследований для изучения взаимодействия с субстратами ОАТР1В1 не проводилось. Следовательно, нельзя исключить, что одновременное применение ларотректиниба с субстратами ОАТР1В1 (например, валсартан, статины) может увеличить их воздействие. <i>Влияние ларотректиниба на субстраты ферментов, регулируемых PXR</i> Исследования <i>in vitro</i> показывают, что ларотректиниб может индуцировать ферменты, регулируемые PXR (например, семейство CYP2C и UGT). Одновременное применение ларотректиниба с субстратами CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 (например, репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) может уменьшить их воздействие. <i>Гормональные контрацептивы</i> В настоящее время неизвестно, может ли ларотректиниб снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия. Поэтому женщинам,

Старая редакция	Новая редакция
	используя гормональные контрацептивы системного действия, следует рекомендовать использовать барьерный метод контрацепции.

Руководитель отдела регуляторных отношений

России/стран СНГ Дивизиона «Фармасьютикалы»

АО «БАЙЕР»



Сычева Е. И.