МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-008266-200622
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Витракви®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Витракви®

Международное непатентованное или группировочное наименование: ларотректиниб

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество: ларотректиниба сульфат 24,6 мг в пересчете на ларотректиниб 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: вода очищенная, гидроксипропилбетадекс, ORA-SWEET® (вода очищенная, сахароза, глицерол, сорбитол, ароматизатор цитрусовый, лимонная кислота, натрия дигидрофосфата дигидрат, метилпарагидроксибензоат, калия сорбат), натрия цитрата дигидрат, ароматизатор натуральный 231a12, ароматизатор натуральный 231a39, ароматизатор натуральный 936.0504U, ароматизатор FONATECH® 936.1204U.

Описание

Прозрачный от желтого до оранжевого цвета раствор. Видимые частицы не должны обнаруживаться.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - протеинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01EX12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ларотректиниб является аденозинтрифосфат(АТФ)-конкурентным и селективным ингибитором тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), который был разработан для

предотвращения активности киназы вне мишени. Мишенью для ларотректиниба является семейство белков TRK, включающее TRKA, TRKB и TRKC, которые кодируются генами *NTRK1, NTRK2* и *NTRK3,* соответственно. В широкой панели анализов очищенных ферментов ларотректиниб ингибировал TRKA, TRKB и TRKC со значениями IC50 между 5-11 нМ. Единственная иная активность киназы имела место в концентрациях, больших в 10 раз. На моделях опухолей *in vitro* и *in vivo* ларотректиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в клетках с конститутивной активацией белков TRK, возникающих в результате слияния генов, делеции регуляторного домена белка, или в клетках со сверхэкспрессией белка TRK.

Явления слияния генов внутри рамки считывания, возникающие в результате хромосомных перестроек генов человека *NTRK1, NTRK2* и *NTRK3*, приводят к образованию онкогенных слитых белков TRK. Эти новые химерные онкогенные белки являются аберрантно экспрессируемыми, стимулирующими активность конститутивной киназы, впоследствии активирующими нижележащие клеточные сигнальные пути, участвующие в пролиферации и выживании клеток, приводящие к возникновению опухоли, обусловленной слиянием генов TRK.

Фармакодинамические эффекты

Электрофизиология сердца

У 36 здоровых взрослых пациентов, получавших однократные дозы в диапазоне от 100 до 900 мг, Витракви® не увеличивал интервал QT до какой-либо клинически значимой степени. Доза 200 мг соответствует пиковой экспозиции (C_{max}), аналогичной той, которая наблюдается при приеме ларотректиниба 100 мг два раза в день во время пребывания в стационаре. Укорочение QTcF наблюдалось при дозировании Витракви®, с максимальным средним эффектом, наблюдаемым между 3 и 24 часами после C_{max}, со средним геометрическим уменьшением QTcF от базовой линии -13,2 мс (диапазон от -10 до -15,6 мс). Клиническая значимость этого результата не установлена.

Клиническая эффективность

Краткое описание исследований

Эффективность и безопасность Витракви® были изучены в трех многоцентровых, открытых клинических исследованиях в одной группе у взрослых и детей, больных раком (Таблица 1). На данный момент исследования продолжаются.

Пациенты с задокументированным слиянием гена *NTRK* и без него были допущены к участию в исследовании 1 и 3 (SCOUT). Пациенты, включенные в исследование 2 (NAVIGATE), должны были иметь рак, положительный по слиянию TRK. Объединенный

набор данных первичного анализа эффективности включает данные 192 пациента с раком, положительным по слиянию TRK, зарегистрированных в трех исследованиях, у которых было поддающееся измерению заболевание, оцененное с помощью RECIST вер.1.1, первичной опухолью за пределами ЦНС, и которые получили, по меньшей мере, одну дозу ларотректиниба. Эти пациенты должны были получить предварительное стандартное лечение, соответствующее их типу опухоли и стадии заболевания, или которые, по мнению исследователя, должны были бы подвергнуться радикальной операции (такой как ампутация конечности, фациальная резекция или процедура, вызывающая паралич) или маловероятно смогли бы перенести или получить клинически значимое преимущество от доступного стандартного лечения в условиях прогрессирующего заболевания. Основными показателями эффективности были общая частота ответа (ОЧО) и длительность ответа (ДО), как определено слепым независимым комитетом по рассмотрению (Blinded Independent Review Committee - BIRC). Кроме того, 33 пациента с первичными опухолями ЦНС и измеримым заболеванием на начальном этапе проходили лечение в исследовании 2 (NAVIGATE) и в исследовании 3 (SCOUT). 32 из 33 первичных пациентов с опухолями ЦНС ранее проходили лечение рака (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и (или) предшествующая системная терапия). Реакции опухоли оценивались исследователем с использованием критериев RANO или RECIST вер. 1.1.

Идентификация генов слияния *NTRK* полагалась на молекулярные методы испытаний: секвенирование нового поколения (NGS), используемое для 196 пациентов, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR), используемая для 12 пациентов, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), используемая для 14 пациентов, и Nanostring, Sanger sequencing, Chromosome Microarray, используемые для 1 пациента.

Таблица 1: Клинические исследования, использованные при анализе эффективности при солидных и первичных опухолях ЦНС

Название исследования, его план и популяция пациентов	**Доза и состав**	**Типы опухолей, включенные в анализ эффективности**	**n**
Исследование 1 NCT02122913 • Фаза 1, открытое расширенное исследование увеличения дозы; расширенная фаза включала пациентов, у которых обнаружена опухоль со слиянием генов *NTRK* • Взрослые пациенты (≥ 18 лет) с	Дозы до 200 мг один или два раза в день (25 мг, 100 мг капсулы или раствор для приема внутрь 20 мг/мл)	Щитовидная железа (n = 4) Рак слюнной железы (n = 3) ГИСО (n = 2)[a] Саркома мягких тканей (n = 2) НМРЛ (n =l) [b,c] Неизвестная первичная опухоль (n =l) [b]	13

прогрессирующими солидными опухолями со слиянием генов *NTRK*			
Исследование 2 NAVIGATE NCT02576431 • Фаза 2, многонациональное, открытое, корзинное исследование опухоли • Взрослые и пациенты детского возраста ≥ 12 лет с прогрессирующими солидными опухолями со слиянием генов *NTRK*	100 мг два раза в день (25 мг, 100 мг капсулы или раствор для приема внутрь 20 мг / мл)	Щитовидная железа (n = 24) [b] Рак слюнной железы (n = 19) Саркома мягких тканей (n = 20) НМРЛ (n = 13) [b, c] Колоректальный рак (n = 8) Первичная опухоль ЦНС (n = 9) Меланома (n = 6) РМЖ, несекреторный (n = 3) РМЖ, секреторный (n = 4) ГИСО (n = 2) [a] Желчный пузырь (n = 2) Поджелудочная железа (n = 2) МРЛ (n = l) [b, d] Аппендикс (n = l) Саркома кости (n = 1) Печень[e] (n = 1) Простата (n = 1) Шейка матки (n=1)	118
Исследование 3 SCOUT NCT02637687 • Фаза 1/2 многонациональное, открытое расширенное исследование повышения дозы; В фазу 2 расширения когорты включались пациенты, у которых установлена прогрессирующая солидная опухоль со слиянием генов *NTRK,* в том числе местно-распространенная инфантильная фибросаркома. • Пациенты детского возраста ≥ 1 месяца до 21 года с прогрессирующим раком или с первичными опухолями ЦНС	Дозы до 100 мг / м ^{2} два раза в день (25 мг,100 мг капсулы или раствор для приема внутрь 20 мг / мл)	Инфантильная фибросаркома (n = 40) Саркома мягких тканей (n = 26) Первичная ЦНС (n = 24) Саркома кости (n = 1) Врожденная мезобластическая нефрома (n = 2) Меланома (n = 1)	94
Общее количество пациентов (n)*			225

* состоит из 192 пациентов с оценкой ответа опухоли ЭСО и 33 пациентов с первичными опухолями ЦНС (включая астроцитому, глиобластому, глиому, глионейронные опухоли, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли и примитивную нейро эктодермальную опухоль) с оценкой исследователя ответа опухоли

[a] ГИСО: гастроинтестинальная стромальная опухоль
[b] метастазы в головном мозге наблюдаются у 7 пациентов с НМРЛ, у 4 пациентов с раком щитовидной железой, у 2 пациентов с меланомой, у 1 пациента с МРЛ и у 1 пациента с раком молочной железы (несекреторным)
[c] НМРЛ: немелкоклеточный рак легкого
[d] МРЛ: мелкоклеточный рак легкого
[e] гепатоцеллюлярная карцинома

Исходные характеристики для объединенных 192 пациентов с солидными опухолями со слиянием генов *NTRK* были следующими: средний возраст 38 лет (диапазон 0,1-84 лет); 37% < 18 лет и 64% ≥ 18 лет; 72% белых и 51% мужчин; и показатель общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group - Восточная объединенная онкологическая группа) 0-1 (87%), 2 (11%) или 3 (2%). 92% пациентов ранее получали лечение от рака, определяемое как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или системная терапия. Из них 73% ранее получали системную терапию с медианой предыдущих схем системного лечения, равной 1. 27% всех пациентов ранее не получали системную терапию. Из 192 пациентов наиболее распространенными типами опухолей были саркома мягких тканей (25 %), инфантильная фибросаркома (21%), рак щитовидной железы (15%), рак слюнной железы (11%), рак легких (8%). Исходные характеристики для 33 пациентов с первичными опухолями ЦНС со слиянием гена *NTRK*, оцененными исследователем, были следующими: средний возраст 89лет (диапазон 1,3-79 лет); 26 пациентов < 18 лет, 7 пациентов ≥ 18 лет, 24 белых пациентов и 17 пациентов мужского пола; и показатель общего состояния по шкале ECOG 0-1 (28 пациентов) или 2 (4 пациента). 32 (97%) пациента ранее получали лечение от рака, определяемое как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или системная терапия. В среднем была получена 1 схема системной терапии.

Результаты анализа эффективности

Результаты объединенной эффективности для общей частоты ответа, длительности ответа и времени до первого ответа, в популяции первичного анализа (n=192) и с последующим добавлением первичных опухолей ЦНС (n=33), результаты объединенной популяции (n=225), представлены в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2: Результаты объединенной эффективности при солидных опухолях, включая и исключая первичные опухоли ЦНС

Параметр эффективности	**Анализ солидных опухолей, исключая первичные опухоли ЦНС (n=192)[a]**	**Анализ солидных опухолей, включая первичные опухоли ЦНС (n=225)[a,b]**
ОЧО % (n) [95% ДИ]	72% (139)	65% (147)

	[65,79]	[59, 72]
Полный ответ (Complete Response - CR)	23% (44)	21% (47)
Патологический полный ответ [c]	7% (13)	6% (13)
Частичный ответ (Partial Response - PR)	43% (82)	39% (87)[d]
Время до достижения первого ответа (медиана, месяцев) [диапазон]	1,84 [0,89, 16,20]	1,84 [0,89, 16,20]
Длительность ответа (медиана, месяцев) [диапазон] % с продолжительностью ≥ 12 месяцев % с продолжительностью ≥ 24 месяцев	34,5 [1,6+, 58,5+] 79% 66%	34,5 [1,6+, 58,5+] 79% 66%

+ обозначает текущий

[a] Независимый наблюдательный комитет RECIST вер. 1 для солидных опухолей, за исключением первичных опухолей ЦНС (192 пациента).

[b] Оценка исследователя с использованием RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology - Оценка ответа в нейроонкологии) или RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Критерии оценки ответа при солидных опухолях) вер. 1 критериев первичной опухоли ЦНС (33 пациента).

[c] Патоморфологический ПО представлял собой ПО, достигнутый пациентами, которых лечили ларотректинибом и которые впоследствии перенесли хирургическую резекцию без обнаружения жизнеспособных опухолевых клеток в пределах здоровых тканей при послеоперационной патологоанатомической оценке. Дооперационным наилучшим ответом для этих пациентов был реклассифицированный патологоморфологический ПО после операции согласно RECIST вер.1.1.

[d] Еще у 1% (2 пациента с первичными опухолями ЦНС) наблюдались частичные ответы, ожидающие подтверждения.

Таблица 3: Общий уровень ответа и длительность ответа по типу опухоли

Тип опухоли	**Пациенты (n=225)**	**ОЧО**		**ДО**		
				Месяцы		**Диапазон (месяцев)**
		%	**95% ДИ**	**≥ 12**	**≥ 24**	
Саркома мягких тканей	48	69%	54%, 81%	78%	63%	1,9+, 54,7
Инфантильная фибросаркома	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1,6+, 38,5+
Щитовидная железа	28	64%	44%, 81%	94%	76%	2,8+, 39,2+
Первичная опухоль ЦНС	33	24%	11%, 42%	75%	НД	3,8, 22,0+
Слюнная железа	22	86%	65%, 97%	89%	84%	7,4, 58,5+
Легкое	15	87%	60%, 98%	64%	64%	1,9+, 45,1+
Толстая кишка	8	38%	9%, 76%	67%	67%	5,6, 27,3
Меланома	7	43%	10%, 82%	50%	НД	1,9+, 23,2+
Молочная железа	7					
Секреторный[b]	4	75%	19%, 99%	0%	0%	9,4+, 11,1
Несекреторный[c]	3	67%	9%, 99%	100%	НД	15,2, 23,0+
Гастроинтестинальная	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+

стромальная опухоль						
Саркома кости	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Холангиокарцинома[d]	2	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Поджелудочная железа	2	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Врожденная мезобластическая нефрома	2	100%	16%, 100%	100%	100%	6,4+, 24,2+
Неизвестная первичная опухоль	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Аппендикс	1	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Печень[d]	1	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Простата	1	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Шейка матки	1	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д

ДО: длительность ответа
Н/Д: не применимо из-за небольшого количества или отсутствия ответа
НД:не достигнуто

\+ обозначает текущий ответ
[a] оценено в соответствии с анализом независимого наблюдательного комитета по RECIST в.1.1 для всех типов опухолей, за исключением пациентов с первичной опухолью ЦНС, которые оценивались исследователем с использованием критериев RANO или RECIST в. 1.1
[b] с 2 полными, 1 частичным ответом
[c] с 1 полным, 1 частичным ответом
[d] один пациент, который не оценивался

Из-за редкости рака, положительного по слиянию TRK, были исследованы пациенты с множественными типами опухолей с ограниченным числом пациентов с некоторыми типами опухолей, что вызывало неопределенность в оценке ОЧО для типа опухоли. ОЧО в общей популяции может не отражать ожидаемый ответ при конкретном типе опухоли. Во взрослой популяции (n=122) ОЧО составила 64%. В детской популяции (n=70) ОЧО составила 87%.

Из 198 больных с широкой молекулярной характеристикой до прохождения лечения ларотректинибом, ОЧО у 95 пациентов, которые имели другие геномные изменения в дополнении к слиянию генов *NTRK,* составила 55%, и у 103 пациентов без других геномных изменений ОЧО составила 70%.

Объединенная выборка пациентов для первичного анализа

Объединенная выборка пациентов для первичного анализа состояла из 192 пациентов и не включала первичные опухоли ЦНС. Медиана длительности лечения до прогрессирования заболевания составила 34,5 месяца (диапазон: от 1,6 до 58,5 месяцев)

в соответствии с окончанием сбора данных в июле 2020 года. 79% пациентов получали Витракви® в течение 12 или более месяцев, а 66% получали Витракви® в течение 24 месяцев или более, причем последующее наблюдение продолжалось на момент проведения анализа.

На момент анализа средняя продолжительность ответа составляла 34,5 месяцев (диапазон от 1,6+ до 58,5+), по оценкам 79% [95% ДИ: 72, 86] ответов длились 12 месяцев или дольше и 66% [95% ДИ: 57, 73] ответов продолжались 24 месяца или дольше. 89% [95% ДИ: 85, 94] пациентов, получавших лечение, были живы через год после начала терапии и 82% [95% ДИ: 76, 88] пациентов через два года, когда медиана общей выживаемости еще не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 33,4 месяца на момент анализа, с выживаемостью без прогрессирования составила 67% [95% ДИ: 60, 74] через один год и 57% [95% ДИ: 49, 65] через два года. Средним изменением размера опухоли в объединенной выборке пациентов для первичного анализа было уменьшение на 70%.

Пациенты с первичной опухолью ЦНС

На момент окончания сбора данных из 33 пациентов с первичными опухолями ЦНС подтвержденный ответ наблюдался у 8 пациентов (24%), у 3 из 33 пациентов (9%) наблюдался полный ответ и у 5 пациентов (15%) - частичный. У 2 дополнительных пациентов (6%) наблюдался еще не подтвержденный частичный ответ. Еще у 20 пациентов (61%) наблюдалось стабильное заболевание. У трех пациентов (9%) наблюдалось прогрессирование заболевания. На момент окончания сбора данных длительность лечения составляла от 1,2 до 31,3 месяца, которое продолжалось у 18 из 33 пациентов, причем один из указанных пациентов получал лечение после прогрессирования.

Фармакокинетика

У больных раком, получавших капсулы Витракви®, пиковые уровни ларотректиниба в плазме (C_{max}) были достигнуты примерно через 1 час после введения дозы. Равновесное состояние достигается в течение 8 дней с системным накоплением в 1,6 раза. При рекомендованной дозе 100 мг, принимаемой два раза в день, среднее арифметическое равновесного состояния C_{max} и суточная AUC у взрослых составляли 914 ± 445 нг/мл и 5410 ± 3813 нг*ч/мл соответственно. Исследования *in vitro* показывают, что ларотректиниб не является субстратом ни для OATP1B1, ни для OATP1B3.

Исследования *in vitro* показывают, что ларотректиниб не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых

концентрациях и вряд ли повлияет на клиренс субстратов данных изоферментов CYP.

Исследования *in vitro* показывают, что ларотректиниб не ингибирует транспортеры BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCTI, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 и MATE2-K в клинически значимых концентрациях и вряд ли повлияет на клиренс субстратов этих транспортеров.

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность ларотректиниба составляла 34% (диапазон: от 32% до 37%) после однократного перорального приема 100 мг. У здоровых взрослых добровольцев AUC ларотректиниба в форме раствора для приема внутрь была аналогична таковой при приеме капсул, при этом C_{max} при применении раствора для приема внутрь была на 36% выше.

C_{max} ларотректиниба была снижена приблизительно на 35% у здоровых субъектов, которым вводили Витракви® после приема пищи с высоким содержанием жиров и калорий, и не было никакого влияния на C_{max} и AUC после голодания в течение ночи.

Влияние средств, повышающих pH желудочного сока, на ларотректиниб

Ларотректиниб обладает pH-зависимой растворимостью. Исследования *in vitro* показывают, что в объемах жидкости, имеющих отношение к желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), ларотректиниб полностью растворим во всем диапазоне pH желудочно-кишечного тракта. Поэтому маловероятно, что на ларотректиниб влияют pH-модифицирующие агенты.

Распределение

Средний объем распределения ларотректиниба у здоровых взрослых субъектов составил 48 л после внутривенного введения микродозы радиоактивно меченого ЛС в сочетании с пероральной дозой 100 мг. Связывание ларотректиниба с белками плазмы человека *in vitro* составляло приблизительно 70% и не зависело от концентрации препарата.

Биотрансформация

Ларотректиниб метаболизировался преимущественно изоферментами CYP3A4 и CYP3A5 *in vitro.* После перорального введения однократной дозы в 100 мг ларотректиниба с радиоактивной меткой здоровым взрослым добровольцам, основными циркулирующими радиоактивными лекарственными компонентами были неизмененный ларотректиниб (19%) и О-глюкуронид, который образуется после потери части гидроксипирролидина мочевины (26%).

Выведение

Период полувыведения ларотректиниба в плазме больных раком, получавших 100 мг Витракви® два раза в день, составлял приблизительно 3 часа. Средний клиренс (CL) ларотректиниба составлял приблизительно 34 л/ч после внутривенного введения микродозы радиоактивно меченого ЛС в сочетании с пероральной дозой Витракви® 100 мг.

При пероральном приеме 100 мг ларотректиниба 58% от введенной дозы выводилось через кишечник, 39% почками. При внутривенном введении соответственно 35% и 53%. При внутривенном введении доля неизменного лекарственного средства в моче составляла 29%.

Особые группы пациентов

Дети

На основании данных фармакокинетического анализа при введении 100 мг/м^2 2 раза в день C_{max} и AUC у детей от 1 до 3 месяцев были в 3 раза выше, чем у взрослых. У детей от 3 месяцев до 12 лет C_{max} была выше, а AUC аналогична таковой у взрослых. Данные для детей от 1 месяца до 6 лет ограничены.

Пациенты пожилого возраста

Есть ограниченные данные о пациентах пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции печени

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушений функции печени (Класс А, В и С по шкале Чайлд-Пью) наблюдалось увеличение AUC в 1,3, 2 и 3,2 раза соответственно. C_{max} увеличивалось в 1,1, 1,1 и 1,5 раза.

Пациенты с нарушением функции почек

При однократном введении 100 мг ларотректиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующих диализа, C_{max} и AUC увеличивались в 1,25 и 1,46 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

Показания к применению

Препарат Витракви® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых и детей с местно-распространенными и метастатическими солидными опухолями со слиянием гена рецептора нейротрофической тирозинкизназы (NTRK), где хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, и для которых отсутствуют адекватные варианты лечения.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ларотректинибу и/или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью

Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Непереносимость фруктозы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные о применении ларотректиниба у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных препарат проникал через плаценту, репродуктивной токсичности не выявлено.

Основываясь на механизме действия, нельзя исключать риск повреждения плода при назначении ларотректиниба беременной женщине. Не рекомендуется использовать препарат Витракви® во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли ларотректиниб в грудное молоко. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время лечения ларотректинибом и в течение 3 дней после окончания лечения.

Фертильность

Клинические данные о влиянии ларотректиниба на фертильность отсутствуют. В исследованиях токсичности при многократном введении у крыс и обезьян не наблюдалось соответствующих эффектов на фертильность.

Женщины репродуктивного возраста / контрацепция

Основываясь на механизме действия, нельзя исключать возможность повреждения плода при назначении препарата Витракви® беременным. Женщины детородного возраста должны сделать тест на беременность перед началом лечения препаратом Витракви®.

Мужчинам репродуктивного возраста и небеременным женщинам-партнерам детородного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Витракви® и в течение как минимум одного месяца после приема последней дозы.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Витракви® следует проводить под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Необходимо подтвердить наличие слияния генов *NTRK* в пробе опухоли до начала лечения с применением препарата Витракви®. Присутствие слияния гена *NTRK* в образце опухоли должно быть подтверждено валидированным тестом до начала лечения Витракви®.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуется применять раствор для приема внутрь перорально с помощью шприца объемом 1 мл или 5 мл или энтерально через назогастральный зонд.

- Для доз ниже 1 мл следует использовать пероральный шприц объемом на 1 мл. Рассчитанный объем дозы следует округлить до ближайшего 0,1 мл
- Для доз 1 мл и выше следует использовать пероральный шприц объемом на 5 мл. Объем дозы следует рассчитывать с точностью до 0,2 мл.
- При приеме через назогастральный зонд препарат Витракви® не следует смешивать со смесями для кормления. Смешивание препарата со смесями для кормления может привести к закупорке трубки.

Раствор для приема внутрь можно принимать вместе с едой или без нее, но не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

Инструкция по использованию перорального шприца

- необходимо использовать подходящий пероральный шприц с маркировкой CE и адаптером для флакона (диаметром 28 мм): для объемов менее 1 мл следует использовать пероральный шприц на 1 мл с градуировкой 0,1 мл; для объемов 1 мл и более следует использовать пероральный шприц на 5 мл с градуировкой 0,2 мл;
- для открытия флакона необходимо нажать на крышку флакона и повернуть ее против часовой стрелки;
- далее необходимо вставить адаптер для флакона в горлышко флакона и убедиться, что он надежно закреплен;
- требуется взять пероральный шприц и убедиться, что поршень полностью нажат. Затем вставляется пероральный шприц в отверстие адаптера и переворачивается флакон вверх дном;

- пероральный шприц наполняется небольшим количеством раствора, для этого необходимо потянуть поршень вниз, затем нажать на поршень вверх, чтобы удалить пузырьки воздуха;
- затем следует потянуть поршень вниз до отметки, равной количеству необходимых мл;
- флакон необходимо перевернуть вверх и извлечь пероральный шприц из адаптера флакона;
- следует медленно надавить на поршень, направляя жидкость к внутренней стороне щеки, чтобы обеспечить естественное глотание;
- затем флакон следует закрыть оригинальной крышкой (оставив адаптер на месте).

Инструкция по использованию назогастральный зонда

- необходимо использовать подходящий назогастральный зонд для кормления: внешний диаметр назогастрального зонда для кормления следует выбирать в зависимости от характеристик пациента. Стандартные диаметр зонда, длина зонда и производные первичные объемы представлены в таблице 4;
- кормление должно быть остановлено, а трубка промыта не менее 10 мл воды. Исключения для новорожденных и пациентов с ограничениями по потреблению жидкости представлены ниже.
- для введения препарата Витракви® через назогастральный зонд следует использовать подходящий шприц. Зонд следует снова промыть не менее чем 10 мл воды, чтобы обеспечить поступление препарата и чистоту зонда. Новорожденным и детям с ограничением по потреблению жидкости может потребоваться минимальный объем промывки от 0,5 до 1 мл или продувание воздухом для поступления препарата Витракви®.
- повторите процесс кормления.

Таблица 4: Рекомендуемые размеры зонда для разных возрастных групп

Пациент	**Диаметр зонда для стандартного кормления, мм**	**Диаметр зонда для кормления высокой плотности, мм**	**Длина зонда (см)**	**Первичный объем зонда (мл)**
Новорожденные	1,33-1,67	2	40-50	0,25-0,5
Дети	2	2,7	50-80	0,7-1,4
Взрослые	2,7	3,3	80-120	1,4-4,2

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Витракви® для взрослых составляет 100 мг. Препарат принимается перорально, два раза в день до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности.

Дети

Расчет дозы должен производиться на основании площади поверхности тела. Максимальная разовая доза препарата 100 мг. Рекомендуется принимать 100 мг/м^2 два раза в день до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

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.

Коррекция дозы

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 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 5.

Таблица 5. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® в случае нежелательных реакций

Коррекция дозы	**Взрослые и подростки с площадью поверхности 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/м^2 внутрь два раза в день, должны продолжать лечение по этой схеме даже в том случае, если площадь поверхности их тела превысит 1,0 м^2 во время лечения. При третьей коррекции дозы максимальная доза должна составлять 25 мг/м^2 внутрь два раза в день.*

Если у пациентов сохраняется неприемлемая токсичность после трех коррекций дозы, применение данного препарата необходимо отменить полностью.

Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4

Совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4

Следует избегать совместного применения сильных ингибиторов CYP3A4, включая грейпфрут или грейпфрутовый сок, с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным ингибитором CYP3A4 избежать не удается, 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 CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

К наиболее часто (≥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, 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.

Таблица нежелательных реакций

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 (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 6. Нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований у пациентов, принимающих препарат Витракви® (объединенный анализ)

Системно-органный класс	**Очень часто (≥1/10)**	**Часто (от≥1/100 до <1/10)**

Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Нарушение походки Парестезия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Запор	Дисгевзия
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)	
Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	АСТ АЛТ Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Неврологические реакции

В общей базе данных по безопасности (N = 279), максимальной зарегистрированной степенью неврологической реакции была 3-ая 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»).

Повышение уровня трансаминаз

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%) продемонстрировали 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»).

Аномальные значения лабораторных показателей

Лабораторно значимые нежелательные реакции, которые отвечают внутренним критериям НЛР (нежелательная лекарственная реакция), приводятся в таблице 6 по отклонениям лабораторных показателей от нормы.

Таблица 7. Отклонения лабораторных показателей от нормы на основе лабораторных отчетов

Лабораторный параметр (SOC/PT)	**Выборка для общего анализа безопасности N = 279, n (%)**				
	Степень 1	**Степень 2**	**Степень 3**	**Степень 4**	**Все степени**
Исследования					
Повышение уровня АСТ	140 (50)	26 (9)	10 (4)	2(1)	178 (64)
Повышение уровня АЛТ	145 (52)	19 (7)	9 (3)	3 (1)	176 (63)
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	109 (39)	26 (9)	7 (3)	0	142 (51)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Снижение числа нейтрофилов	31 (11)	35 (13)	21 (8)	6 (2)	93 (33)
Снижение числа лейкоцитов	80 (29)	23 (8)	5 (2)	1 (<1)	109 (39)

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).

Явлений 5 степени не отмечено.

(NCI CTCAE), версия 4.03

Дополнительная информация по отдельным группам пациентов

Дети и подростки

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.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Из 279 пациентов в общей популяции для оценки безопасности, которые получали препарат Витракви®, 54 (19%) пациента были в возрасте ≥ 65 лет и 13 (5%) 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.

Передозировка

Специфический антидот к препарату Витракви® неизвестен. Лечение в случае передозировки препаратом Витракви® должно включать в себя общие поддерживающие меры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на ларотректиниб

Ларотректиниб является субстратом цитохрома P450 (CYP) 3A, P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Одновременное применение препарата Витракви® с сильными ингибиторами CYP3A, ингибиторами P-gp 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-gp (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицином или зверобой) снижает концентрацию ларотректиниба в плазме.

- *Влияние ингибиторов CYP3A, P-gp и BCRP на ларотректиниб*

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-gp 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-gp 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»).

- *Влияние индукторов CYP3A и P-gp на ларотректиниб*

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-gp) 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»).

Влияние ларотректиниба на другие лекарственные препараты

- *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, сиролимус 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 *in vitro* 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 *in vitro* 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 OATP1B1 (например, валсартан, статины) может увеличить их воздействие.

- *Влияние ларотректиниба на субстраты ферментов, регулируемых PXR*

Исследования *in vitro* 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.

- *Гормональные контрацептивы*

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.

Особые указания

Неврологические реакции

У пациентов, получавших ларотректиниб, были зарегистрированы такие неврологические реакции, как головокружение, нарушение походки и парестезия (см. раздел «Побочные действия»). Проявление большинства неврологических реакций отмечалось в течение первых трех месяцев лечения.

В зависимости от степени тяжести и стойкости этих симптомов следует рассмотреть возможность отмены, уменьшения или прекращения приема препарата Витракви® (см. раздел «Способ применения и дозы» и раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).

Повышение активности трансаминаз

У пациентов, получавших ларотректиниб, отмечалось повышение уровней АЛТ и АСТ (см. раздел «Побочные действия»). Большинство случаев повышения уровней АЛТ и АСТ произошло в первые 3 месяца лечения.

Следует проводить оценку функции печени, включая АЛТ и АСТ, до приема первой дозы и ежемесячно в течение первых 3 месяцев лечения, а затем периодически во время лечения, с более частым тестированием у пациентов с повышением активности трансаминаз. В зависимости от степени тяжести повышения активности трансминаз прием препарата Витракви® временно приостанавливают или прекращают на постоянной основе. В случае временной приостановки лечения дозировку препарата Витракви® корректируют при возобновлении его приема (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Совместное применение с индукторами CYP3A4/P-gp

Следует избегать совместного применения сильных или умеренных индукторов CYP3A4/P-gp с препаратом Витракви® из-за риска снижения эффективности действия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективные методы контрацепции при приеме Витракви® и в течение как минимум одного месяца после прекращения лечения (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Мужчинам с репродуктивным потенциалом с небеременной женщиной-партнером, способной к деторождению, следует рекомендовать использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Витракви® и в течение как минимум одного месяца после последней дозы. (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Важная информация о некоторых вспомогательных веществах лекарственного препарата

Натрий – препарат Витракви® практически не содержит натрия (содержание натрия составляет менее 1 ммоль (23 мг) на 5 мл).

Пропиленгликоль – одновременное применение с любым субстратом алкогольдегидрогеназы, таким как этанол, может вызвать серьезные побочные эффекты у новорожденных.

Парагидроксибензоат – может вызывать аллергические реакции (возможно, с задержкой).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У пациентов, получающих ларотректиниб, были зарегистрированы неврологические реакции, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо предостерегать пациентов от управления транспортными средствами и работы с механизмами, пока они не будут уверены, что терапия препаратом Витракви® не оказывает на них нежелательного воздействия (см. раздел «Особые указания»).

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл.

По 100 мл препарата во флакон из коричневого стекла с горлышком с оболочкой из полипропилена и с крышкой из полипропилена с функцией защиты от детей и контролем первого вскрытия, и с укупорочной прокладкой из полиэтилена вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или стикер).

Срок годности

2 года.

После вскрытия использовать в течение 30 дней.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

Блоки 23-24, промышленный комплекс Тафарнаубах, Тафарнаубах, Тредегар, NP22 3AA, Соединенное Королевство

Penn Pharmaceutical Services Ltd., United Kingdom

Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, United Kingdom

Вторичная (потребительская) упаковка

Орион Корпорейшн, Финляндия

Йоенсуункату 7, 24100, Сало, Финляндия

Orion Corporation, Finland

Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland

Производитель (Выпускающий контроль качества)

Байер АГ, Германия

Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368, Леверкузен, Германия

Bayer AG, Germany

Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 12 00
www.bayer.ru

Руководитель отдела регуляторных отношений
России/стран СНГ Дивизиона «Фармасьютикалс»
АО «БАЙЕР Сычева Е.И.



135041

