ЛП-008266 от 14.07.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Витракви®

раствор для приема внутрь

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 *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®. <u>*Способ применения*</u> 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	**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®. Препарат Витракви® также доступен в виде капсул, которые обладают эквивалентной биодоступностью при пероральном приеме. Капсулы можно использовать для замены раствора для приема внутрь при необходимости. <u>*Способ применения*</u> Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуется применять раствор для приема внутрь перорально с помощью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
- 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;	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 раствор 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
- 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	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 назогастрального 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция

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

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 зонда 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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 4.	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* 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»). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция

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

Коррекция дозы	**Взрослые и подростки с площадью поверхности тела не менее 1,0 м²**	**Дети с площадью поверхности тела менее 1,0 м²**
Первая	75 мг внутрь два раза в сутки	75 мг/м² внутрь два раза в день
Вторая	50 мг внутрь два раза в сутки	50 мг/м² внутрь два раза в день
Третья	100 мг внутрь один раз в сутки	25 мг/м² 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 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 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 м²**	**Дети с площадью поверхности тела менее 1,0 м²**
Первая	75 мг внутрь два раза в сутки	75 мг/м² внутрь два раза в день
Вторая	50 мг внутрь два раза в сутки	50 мг/м² внутрь два раза в день
Третья	100 мг внутрь один раз в сутки	25 мг/м² 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 препарата необходимо отменить полностью.

Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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»). <u>*Особые группы пациентов*</u> *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.	*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»). *Совместное применение с сильными или умеренными индукторами CYP3A4* Следует избегать совместного применения сильных индукторов CYP3A4 с препаратом Витракви®. Если совместного применения с сильным индуктором CYP3A4 избежать не удается, дозу препарата Витракви® следует увеличить в два раза. При совместном применении с умеренным индуктором CYP3A4 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 которой он применялся до начала лечения индуктором CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <u>*Особые группы пациентов*</u> *Пациенты с нарушением функции печени* Следует снизить начальную дозу препарата Витракви® на 50% у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
	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 коррекция 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	**Побочное действие** *Обзор профиля безопасности* К наиболее часто (≥ 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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Таблица нежелательных реакций	*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.	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)	**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	Головокружение	Нарушение походки Парестезия

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	Головокружение	Нарушение походки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция			Новая редакция		
нервной системы			**нервной системы**		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

Описание отдельных нежелательных реакций

Неврологические реакции

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Неврологические реакции

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).
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 уровня трансаминаз* 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%) продемонстрировали 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция

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 фосфат	109 (39)	26 (9)	7 (3)	0	142 (51)

Новая редакция

Повышение уровней АЛТ и АСТ, приводящее к коррекции дозы, наблюдалось у 17 (5%) пациентов и 17 (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 7 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 = 331, n (%)				
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Все степени
Исследования					
Повышение уровня АСТ	175 (53)	28 (8)	14 (4)	2(1)	219 (66)
Повышение уровня АЛТ	173 (52)	24 (7)	13 (4)	3 (1)	213 (64)
Повышение уровня щелочной фосфат	131 (40)	43 (13)	11 (3)	0	185 (56)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция

азы в крови					
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

азы в крови					
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Снижение числа нейтрофилов	33 (16)	44 (13)	27 (8)	7 (2)	111 (34)
Снижение числа лейкоцитов	99 (29)	25 (8)	5 (2)	4 (1)	133 (40)
Снижение числа тромбоцитов	53 (16)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)	61 (18)

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 331 пациентов, получавших препарат Витракви®, 117 (35%) пациентов были в возрасте от 28 дней до 18 лет. Профиль безопасности в популяции пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *Пациенты пожилого и старческого возраста* Из 331 пациентов 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
	мышечная слабость чаще встречались у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.
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, рифампицин 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	**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 или умеренными 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 или умеренными индукторами CYP3A и сильными индукторами P-gp (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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»).	раза соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»).
• *Влияние индукторов CYP3A и P-gp на ларотректиниб*	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, 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»).	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 ларотректиниба на другие лекарственные препараты	• *Влияние индукторов CYP3A и P-gp на ларотректиниб*
• *Влияние ларотректиниба на субстраты CYP3A*	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 один раз в сутки в течение 11 дней снижало показатели C_{max} и AUC ларотректиниба на 71% и 81% соответственно (см. раздел «Особые указания»).
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.	Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование показало, что совместное применение Витракви® с умеренным индуктором CYP3A4 (эфавирензом) приведет к снижению показателей C_{max} Витракви® на
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении субстратов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном (например, альфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин,	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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,	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, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.07.2023 № 13092
(Входящий МЗ №4236391)

Старая редакция	Новая редакция
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.	• *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.

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