ЛП-008266 от 16.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Витракви®

раствор для приема внутрь, 20 мг/мл

Байер АГ, Германия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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	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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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 272 пациентов 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 центральной нервной системы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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*	(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 Комитетом по независимой оценке в слепом режиме (Blinded Independent Review Committee - BIRC). Кроме того, 41 пациент с первичными опухолями ЦНС и измеримым заболеванием на начальном этапе проходили лечение в исследовании 2 (NAVIGATE) и в исследовании 3 (SCOUT). 40 из 41 пациентов с первичной опухолью 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

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 прогрессирующими солидными	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)	13

Новая редакция

Идентификация слияния генов *NTRK* основывалась на образцах тканей для молекулярных методов тестирований: секвенирование нового поколения (NGS) использовалось у 276 пациентов, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR) использовалась у 14 пациентов, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) использовалась у 18 пациентов и другие методы тестирования (Sequencing, Nanostring, Sanger sequencing или Chromosome Microarray) использовались у 5 пациентов.

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	Дозы до 200 мг один или два раза в день (25 мг, 100 мг капсулы или раствор для приема	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)	13

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция				Новая редакция			
опухолями со слиянием генов *NTRK*				опухоль со слиянием генов *NTRK* • Взрослые пациенты (≥ 18 лет) с прогрессирующими солидными опухолями со слиянием генов *NTRK*	внутрь 20 мг/мл)		
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 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)	Саркома мягких тканей (n=27) Щитовидная железа (n=25)[b] НМРЛ (n=24)[b, c] Рак слюнной железы (n=22) Толстая кишка (n=18) Первичная опухоль ЦНС (n=15) Меланома (n=8)[b] Поджелудочная железа (n=6) РМЖ, несекреторный (n=6)[b] РМЖ, секреторный (n=4) Холангиокарц	179
Исследование 3	Дозы до	Инфантильная	94				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция				Новая редакция			
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	100 мг / м^2 два раза в день (25 мг,100 мг капсулы или раствор для приема внутрь 20 мг / мл)	фибросаркома (n = 40) Саркома мягких тканей (n = 26) Первичная ЦНС (n = 24) Саркома кости (n = 1) Врожденная мезобластическая нефрома (n = 2) Меланома (n = 1)				инома (n=4) ГИСО (n=3)[a] Простата (n=2) Аппендикс, атипичный карциноидный рак легких, саркома кости, шейка матки, печень[e], двенадцатиперстная кишка, наружный слуховой проход[b], желудок, пищевод, МРЛ[b, d], прямая кишка, тимус, неизвестный первичный рак, уротелиальный рак, матка (n=1, для каждого типа)	
Общее количество пациентов (n)*			225	**Исследование 3** SCOUT NCT02637687 • Фаза 1/2 многонациональное, открытое расширенное исследование повышения дозы;	Дозы до 100 мг / м^2 два раза в день (25 мг,100 мг капсулы или раствор	Инфантильная фибросаркома (n=49) Саркома мягких тканей (n=39)[b] Первичная опухоль ЦНС (n=26)	121

* 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 нейрально-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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 89 лет (диапазон 1,3-79 лет); 26 пациентов < 18 лет, 7 пациентов ≥ 18 лет, 24 белых пациентов и 17 пациентов	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	для приема внутрь 20 мг / мл)	Врожденная мезобластическая нефрома (n=2) Саркома кости (n=2) Щитовидная железа (n=1) Меланома (n=1) РМЖ, секреторный (n=1)	
	Общее количество пациентов (n)*			313
	* состоит из 272 пациентов с оценкой ответа опухоли ЭСО и 41 пациента с первичными опухолями ЦНС (включая астроцитому, ганглиоглиому, глиобластому, глиому, глионейронные опухоли, нейрональные и смешанные нейрально-глиальные опухоли и примитивную нейро эктодермальную опухоль) с оценкой исследователя ответа опухоли [a] ГИСО: гастроинтестинальная стромальная опухоль [b] метастазы в головном мозге наблюдаются у части пациентов при следующих типах опухолей: рак легких (НМРЛ, МРЛ), щитовидной железы, меланомы, молочной железы (несекреторной), наружного слухового прохода и саркомы мягких тканей [c] НМРЛ: немелкоклеточный рак легкого	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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**	[d] МРЛ: мелкоклеточный рак легкого [e] гепатоцеллюлярная карцинома Исходные характеристики для объединенных 272 пациентов с солидными опухолями со слиянием генов *NTRK* были следующими: средний возраст 41 год (диапазон 0-90 лет); 35% < 18 лет и 65% ≥ 18 лет; 57% белых и 49% мужчин; и показатель общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group - Восточная объединенная онкологическая группа) 0-1 (89%), 2 (9%) или 3 (2%). 92% пациентов ранее получали лечение от рака, определяемое как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или системная терапия. Из них 72% ранее получали системную терапию с медианой предыдущих схем системного лечения, равной 1. 26% всех пациентов ранее не получали системную терапию. Из 272 пациентов наиболее распространенными типами опухолей были саркома мягких тканей (25%), инфантильная фибросаркома (18%), рак щитовидной железы (11%), рак легких (10%) и рак слюнной железы (9%). Исходные характеристики для 41 пациента с первичными опухолями ЦНС со слиянием гена *NTRK*, оцененными исследователем, были следующими: средний возраст 11 лет (диапазон 1-79 лет); 28 пациентов < 18 лет, 13 пациентов ≥ 18 лет, 28 белых пациентов и 20 пациентов мужского пола; и показатель общего состояния по шкале

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) [65,79]	65% (147) [59, 72]
Полный ответ (Complete Response - CR)	23% (44)	21% (47)
Патологический полный ответ [c]	7% (13)	6% (13)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

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]	34,5 [1,6+, 58,5+]	34,5 [1,6+, 58,5+]
% с продолжительностью ≥ 12 месяцев	79%	79%
% с продолжительностью ≥ 24 месяцев	66%	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**	

Новая редакция

ECOG 0-1 (36 пациентов) или 2 (4 пациента). 40 (98%) пациентов 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=272) и с последующим добавлением первичных опухолей ЦНС (n=41), результаты объединенной популяции (n=313), 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=272)[a]**	**Анализ солидных опухолей, включая первичные опухоли ЦНС (n=313)[a,b]**
ОЧО % (n) [95% ДИ]	67% (182) [61,72]	61% (191) [55, 66]
Полный ответ (Complete Response - CR)	23% (62)	20% (63)
Патологический полный ответ[c]	5% (13)	4% (13)
Частичный ответ	39% (107)	37% (115)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

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 стромальная опухоль	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Саркома кости	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Холангиокарцинома[d]	2	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Поджелу	2	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д

Новая редакция

(Partial Response - PR)		
Время до достижения первого ответа (медиана, месяцев) [диапазон]	1,84 [0,89, 22,90]	1,84 [0,89, 22,90]
Длительность ответа (медиана, месяцев) [диапазон]	43,3 [0,0+, 65,4+]	41,5 [0,0+, 65,4+]
% с продолжительностью ≥ 12 месяцев	80%	79%
% с продолжительностью ≥ 24 месяцев	66%	64%
% с продолжительностью ≥ 36 месяцев	54%	52%

+ обозначает текущий

[a] Независимый наблюдательный комитет RECIST вер. 1 для солидных опухолей, за исключением первичных опухолей ЦНС (272 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 (41 пациент).

[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.

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

Тип	Па	ОЧО	ДО

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

дочная железа						
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

Новая редакция

опухоли	**циенты (n=313)**	**%**	**95% ДИ**	**Месяцы**			**Диапазон (месяцев)**
				≥ 12	**≥ 24**	**≥ 36**	
Саркома мягких тканей	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Инфантильная фибросаркома	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Первичная опухоль ЦНС	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Щитовидная железа	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Легкие	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Слюнная железа	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,44, 59,1+
Толстая кишка	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Молочная железа	11						
Несекреторный[c]	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Секреторный[b]	5	80%	28%, 99%	75%	75%	НД	11,1+, 31,5
Меланома	9	44%	14%, 79%	50%	НД	НД	1,9+, 23,2+
Поджелу	6	17%	0%,	0%	0%	0%	5,8,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция

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%.

<u>Объединенная выборка пациентов для первичного анализа</u>

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

дочная железа			64%				5,8
Гастроинтестинальная стромальная опухоль	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Саркома кости	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Врожденная мезобластическая нефрома	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100 %	29,4+, 44,5

НД: не достигнуто

* нет доступных данных для следующих типов опухолей: холангиокарцинома (n=4); простата, неизвестная первичная опухоль (n=2 для каждой); аппендикс, шейка матки, печень, двенадцатиперстная кишка, наружный слуховой проход, желудок, пищевод, прямая кишка, тимус, уротелий, матка (n=1 для каждого типа)

\+ 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 3 полными, 1 частичным ответом

[c] с 1 полным, 2 частичными ответами

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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%. <u>Пациенты с первичной опухолью ЦНС</u> 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	ответ при конкретном типе опухоли. Во взрослой популяции (n=178) ОЧО составила 58%. В детской популяции (n=94) ОЧО составила 84%. Из 238 больных с широкой молекулярной характеристикой до прохождения лечения ларотректинибом, ОЧО у 128 пациентов, которые имели другие геномные изменения в дополнении к слиянию генов *NTRK*, составила 52%, и у 110 пациентов без других геномных изменений ОЧО составила 76%. *Объединенная выборка пациентов для первичного анализа* Объединенная выборка пациентов для первичного анализа состояла из 272 пациентов и не включала первичные опухоли ЦНС. Медиана длительности лечения до прогрессирования заболевания составила 19,6 месяца (диапазон: от 0,10 до 75,2 месяца) в соответствии с окончанием сбора данных в июле 2022 года. 57% пациентов получали Витракви® в течение 12 или более месяцев, 34% получали Витракви® в течение 24 месяцев или более, а 21% получали Витракви® в течение 36 месяцев или более, причем последующее наблюдение продолжалось на момент проведения анализа. На момент анализа средняя продолжительность ответа составляла 43,3 месяца (диапазон от 0,0+ до 65,4+), по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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	оценкам 80% [95% ДИ: 74, 86] ответов длились 12 месяцев или дольше, 66% [95% ДИ: 58, 74]ответов продолжались 24 месяца или дольше и 51% [95% ДИ: 42, 60] ответов продолжались 36 месяца или дольше. 86% [95% ДИ: 82, 90] пациентов, получавших лечение, были живы через год после начала терапии, 77% [95% ДИ: 72, 82] пациентов через 2 года после начала лечения, и 72% [95% ДИ: 66, 78] через 3 года, когда медиана общей выживаемости еще не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 30,8 месяцев на момент анализа, с выживаемостью без прогрессирования составила 65% [95% ДИ: 59, 71] через 1 год, 56% [95% ДИ: 49, 62] через два года и 43% [95% ДИ: 36, 50] через 3 года. Средним изменением размера опухоли в объединенной выборке пациентов для первичного анализа было уменьшение на 79%. *Пациенты с первичной опухолью ЦНС* На момент окончания сбора данных из 41 пациента с первичными опухолями ЦНС подтвержденный ответ наблюдался у 9 пациентов (22%), у 1 из 41 пациента (2%) наблюдался полный ответ и у 8 пациентов (20%) - частичный. Еще у 20 пациентов (49%) наблюдалось стабильное заболевание. У 12 пациентов (29%) наблюдалось прогрессирование заболевания. На момент окончания сбора

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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	данных длительность лечения составляла от 1,7 до 50,9 месяца, которое продолжалось у 13 из 41 пациентов, причем один из указанных пациентов получал лечение после прогрессирования. <u>Фармакокинетика</u> 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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	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 значений pH желудочно-кишечного тракта. Поэтому маловероятно, что на ларотректиниб влияют pH-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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%. <u>Особые группы пациентов</u> *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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
недостаточности, требующих диализа, C_{max} и AUC увеличивались в 1,25 и 1,46 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.	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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	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.
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. *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	**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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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 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;	- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

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 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 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	- 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 назогастрального зонда* - необходимо использовать подходящий назогастральный зонд для кормления: внешний диаметр назогастрального зонда

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция

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 мг. Рекомендуется принимать 100 мг/м^2 два раза в день до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

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 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	Длина зонда (см)	Первичный объем зонда (мл)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

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* 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 реакция не разрешилась в течение 4-х недель. Рекомендуемые коррекции дозы препарата Витракви® при нежелательных реакциях приведены в таблице 5.	<table><tr><td></td><td></td><td>плотности, мм</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Новорожденные</td><td>1,33-1,67</td><td>2</td><td>40-50</td><td>0,25-0,5</td></tr><tr><td>Дети</td><td>2</td><td>2,7</td><td>50-80</td><td>0,7-1,4</td></tr><tr><td>Взрослые</td><td>2,7</td><td>3,3</td><td>80-120</td><td>1,4-4,2</td></tr></table> Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями. <u>Режим дозирования</u> *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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

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	Следует принять следующую дозу препарата в обычное время. При возникновении рвоты не следует принимать дополнительную дозу. *Коррекция дозы* При любой нежелательной реакции 2-й степени целесообразно продолжить лечение, при этом рекомендуется тщательный контроль реакций во избежание усугубления токсичности. В случае нежелательных реакций 3-й или 4-й степени, не связанных с нарушениями функции печени: • 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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

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»). *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 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	<table><tr><th>Коррекция дозы</th><th>Взрослые и подростки с площадью поверхности тела не менее 1,0 м^2</th><th>Дети с площадью поверхности тела менее 1,0 м^2</th></tr><tr><td>Первая</td><td>75 мг внутрь два раза в сутки</td><td>75 мг/м^2 внутрь два раза в день</td></tr><tr><td>Вторая</td><td>50 мг внутрь два раза в сутки</td><td>50 мг/м^2 внутрь два раза в день</td></tr><tr><td>Третья</td><td>100 мг внутрь один раз в сутки</td><td>25 мг/м^2 внутрь два раза в день*</td></tr></table> * *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. Информация о коррекции дозы в случае нарушения показателей функции печени во время лечения препаратом Витракви® приведена ниже в таблице 6. **Таблица 6. Рекомендуемые коррекции дозы и режима приема препарата Витракви® при нарушениях показателей функции печени**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th colspan="2">Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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.</td><td>Лабораторный параметр</td><td>Рекомендуемые меры</td></tr>
<tr><td></td><td>АЛТ и/или АСТ 2-й степени (>3х ВГН и ≤5х ВГН)</td><td>• После выявления токсичности 2-й степени необходимо проводить частые периодические лабораторные исследования до ее исчезновения, чтобы определить, требуется ли прерывание или снижение дозы.</td></tr>
<tr><td></td><td>АЛТ и/или АСТ 3-й степени (>5х ВГН и ≤20х ВГН) или АЛТ и/или АСТ 4-й степени (>20х ВГН) с билирубином <2х ВГН</td><td>• Требуется приостановить прием препарата Витракви® до тех пор, пока нежелательная реакция не пройдет или не снизится до исходного уровня. Необходимо часто проверять функцию печени до разрешения или возвращения к исходному уровню. Если нежелательная реакция не проходит, то следует полностью прекратить прием препарата Витракви®.

• Если нежелательная реакция исчезла, то можно возобновить прием препарата при следующем изменении дозы. Лечение следует возобновлять только для пациентов, у которых польза превышает риск.

• Если после возобновления лечения происходит повышение уровня АСТ и/или АЛТ до 4-й степени,</td></tr>
</table>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция

	то его необходимо полностью прекратить.
АЛТ и/или АСТ ≥3х ВГН с билирубином ≥2х ВГН	• Требуется приостановить прием препарата Витракви® и часто проверять функцию печени до разрешения или возвращения к исходному уровню. • Необходимо рассмотреть окончательное прекращение приема препарата Витракви®. • Лечение следует возобновлять только для пациентов, у которых польза превышает риск. • В случае возобновления приема следует начинать со следующей более низкой дозы. Требуется часто проверять функцию печени после возобновления приема препарата. • Если нежелательная реакция повторяется после возобновления лечения, то прием препарата требуется полностью прекратить.

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	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 коррекция дозы не требуется.
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,	**Побочное действие** <u>Обзор профиля безопасности</u> К наиболее часто (≥20%) регистрируемым нежелательным реакциям при приеме препарата Витракви® в порядке убывания частоты относились: повышение уровня АЛТ (33%), повышение уровня АСТ (31%), рвота (28%), анемия (27%), запор (27%), диарея (25%), тошнота (23%), усталость (22%) и головокружение (20%). Большинство нежелательных реакций характеризовались 2-й или 3-й степенью. 4-я степень была самой высокой из зарегистрированных по следующим нежелательным реакциям: снижение числа нейтрофилов (2%), повышение уровня

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	АЛТ/АСТ, снижение числа лейкоцитов, снижение числа тромбоцитов, мышечная слабость и повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови (каждая в < 1% случаев). 3-я степень была самой высокой из зарегистрированных по следующим нежелательным реакциям: анемия (7%), увеличение массы тела (4%), диарея (3%), нарушение походки (1%), а также утомляемость, головокружение, парестезия, тошнота, миалгия и рвота (каждая в < 1% случаев) . Полная отмена препарата Витракви® из-за нежелательных реакций, возникших во время лечения и связанных с исследуемым препаратом, имела место у 2% пациентов (2 случая снижения числа нейтрофилов, по 1 случаю повышения уровня АЛТ, повышения уровня АСТ, нарушения походки, рвоты, мышечной слабости, утомляемости и тошноты). Большинство реакций, приводящих к снижению дозы, наблюдалось в первые три месяца лечения. <u>Таблица нежелательных реакций</u> Безопасность препарата Витракви® оценивалась у 335 пациентов с раком, положительным по слиянию TRK, в одном из трех текущих клинических исследований: исследований 1, 2 («NAVIGATE») и 3 («SCOUT»), и постмаркетинговых. Популяционные характеристики безопасности включали пациентов со средним возрастом 39,0 лет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция

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 5. 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 Диарея	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	Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)

(диапазон: 0,1–90), причем 37% пациентов составляли дети. Среднее время лечения для общей группы безопасности (n=335) составило 14,5 месяцев (диапазон: 0,0–75,2).

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов (n=335), получавших лечение препаратом Витракви®, представлены в таблице 7 и таблице 8.

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 7. Нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических и постмаркетинговых исследований у пациентов с раком, положительным по слиянию TRK, принимающих препарат Витракви® в рекомендованной дозе (объединенный анализ, n=335)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция			Новая редакция			
	лейкоцитов (лейкопения)		**Системно-органный класс**	**Частота**	**Все степени**	**3-я и 4-я степени**
Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	АСТ АЛТ Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	**Общие нарушения и реакции в месте введения**	Очень часто (≥1/10)	Утомляемость	
				Нечасто (от ≥1/1000 до <1/100)		Утомляемость
			Гепатобилиарные нарушения	Частота неизвестна	Повреждение печени[d]	Повреждение печени[a]
			Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто (≥1/10)	Головокружение	
				Часто (от≥1/100 до <1/10)	Нарушение походки Парестезия	Нарушение походки
				Нечасто (от ≥1/1000 до <1/100)		Головокружение Парестезия
			Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто (≥1/10)	Тошнота Запор Рвота Диарея	
				Часто (от≥1/100 до <1/10)	Дисгевзия[c]	Диарея
				Нечасто (от ≥1/100		Рвота Тошнота

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция			
продолжать лечение с уменьшенной дозой и/или по скорректированному графику (см. раздел «Особые указания»). *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. Повышение уровней АЛТ и АСТ, приводящее к коррекции дозы,		0 до <1/100)		
	Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто (≥1/10)	Миалгия	
		Часто (от≥1/100 до <1/10)	Мышечная слабость	
		Нечасто (от ≥1/1000 до <1/100)		Миалгия Мышечная слабость[a,b]
	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто (≥1/10)	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числа лейкоцитов (лейкопения)	
		Часто (от≥1/100 до <1/10)	Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения)[a]
		Нечасто (от ≥1/1000 до		Снижение числа лейкоцитов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

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 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 = 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	131 (40)	43 (13)	11 (3)	0	185 (56)

Новая редакция

	<1/100)		(лейкопения)[a,b] Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)[a]
Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	Очень часто (≥1/10)	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	
	Часто (от≥1/100 до <1/10)	Повышение уровня ЩФ в крови	Повышение уровня АЛТ[a] Повышение уровня АСТ[a] Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)
	Нечасто (от >1/1000 до <1/100)		Повышение уровня ЩФ в крови[a,b]

[a] зарегистрированы реакции 4-й степени
[b] частота каждой степени составляла <1%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция

фосфатазы 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

Новая редакция

[c] дисгевзия или расстройство вкуса
[d] включая случаи с повышением уровня АЛТ/АСТ ≥3х ВГН и билирубином ≥2х ВГН

Таблица 8. Нежелательные реакции, отмеченные у детей с раком, положительным по слиянию TRK, принимающих препарат Витракви® в рекомендованной дозе (объединенный анализ, n=124); все степени

Системно-органный класс	**Частота**	**Младенцы (n=42)[a]**	**Дети (n=59)[b]**	**Подростки (n=23)[c]**	**Педиатрические пациенты (n=124)**
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто (≥1/10)	Утомляемость	Утомляемость	Утомляемость	Утомляемость
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто (≥1/10)			Головокружение	
	Часто (от≥1/100 до <1/10)	Головокружение	Головокружение Нарушение походки Парестезия	Нарушение походки Парестезия	Головокружение Нарушение походки Парестезия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция					
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	**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**	Очень часто (≥1/10)	Тошнота Рвота Запор Диарея	Тошнота Рвота Запор Диарея	Тошнота Рвота Запор Диарея	Тошнота Рвота Запор Диарея
		Часто (от≥1/100 до <1/10)		Дисгевзия		Дисгевзия
	Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто (≥1/10)		Миалгия	Миалгия	
		Часто (от≥1/100 до <1/10)		Мышечная слабость	Мышечная слабость	Миалгия Мышечная слабость
	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто (≥1/10)	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числ	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числ	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числ	Анемия Снижение числа нейтрофилов (нейтропения) Снижение числ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция					
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 мышечная слабость чаще встречались у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.			а лейкоцитов (лейкопения) Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)	а лейкоцитов (лейкопения)	а лейкоцитов (лейкопения)	а лейкоцитов (лейкопения) Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)
	Часто (от≥1/100 до <1/10)		Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)	Снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения)		
	Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований	Очень часто (≥1/10)	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня АСТ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция					
			Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела) Повышение уровня ЩФ в крови	Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела) Повышение уровня ЩФ в крови
		Часто (от≥1/100 до <1/10)		Повышение уровня ЩФ в крови	Увеличение массы тела (аномальная прибавка массы тела)	
	[a] Младенцы (от 28 дней до 23 месяцев): сообщалось о 5 реакциях со снижением количества нейтрофилов (нейтропении) 4-й степени и 2 реакциях с повышением ЩФ в крови. Реакции 3-й степени включали в себя 12 случаев снижения количества нейтрофилов (нейтропения), по 3 случая анемии, повышения АЛТ и увеличения массы тела (аномальная прибавка массы тела), а также по 2 случая повышения ЩФ в крови, диареи и рвоты и 1 случай повышения АСТ.					

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	[b] Дети (от 2 до 11 лет): сообщалось об одном случае снижении количества лейкоцитов 4-й степени. В 6 случаях сообщалось о снижении количества нейтрофилов 3-й степени (нейтропения), по 2 случая анемии и диареи и по 1 случаю повышения АЛТ, повышения АСТ, нарушения походки, рвоты, увеличения массы тела (аномальная прибавка массы тела), парестезии и миалгии. [c] Подростки (от 12 до <18 лет): о реакциях 4-й степени не сообщалось. По 1 случаю были зарегистрированы реакции 3-й степени: утомляемость, нарушение походки и мышечная слабость. <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> *Неврологические реакции* В общей базе данных по безопасности (N=335), максимальными зарегистрированными степенями неврологической реакции были 3-я или 4-я степень, которые наблюдалась у 10 (3%) пациентов и включали в себя нарушение походки (4 пациента, 1%), головокружение (3 пациента, <1%) и парестезию (3 пациента, <1%). Общая частота головокружений составила 20%, парестезии – 7% и нарушений походки – 5%. Неврологические реакции, приводящие к коррекции дозы или прерыванию приема препарата, включали в себя головокружение (<1%) и парестезию (<1%). Один пациент полностью прекратил лечение из-за нарушения походки 3-й степени. Во всех случаях пациенты с признаками противоопухолевой активности, которым требовалось снижение дозы, могли продолжать лечение с уменьшенной дозой и/или по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	скорректированному графику (см. раздел «Особые указания»). *Гепатотоксичность* У пациентов, получавших препарат Витракви®, наблюдались отклонения показателей функции печени, включая АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубин. В общей базе данных по безопасности (N=335) повышение уровня трансаминаз максимально зарегистрированной степени было представлено повышением уровня АЛТ до 4-й степени у 6 пациентов (2%) и повышением уровня АСТ до 4-ой степени у 3 пациентов (1%). Реакции 3-й степени в виде повышения уровня АЛТ и уровня АСТ имели место у 17 пациентов (5%) и 16 пациентов (5%), соответственно. Большинство случаев повышения до 3-й степени были кратковременными и появлялись во время первых 3-х месяцев лечения и разрешались до 1-й степени к 3–4 месяцам. Реакции 2-й степени в виде повышения уровня АЛТ и уровня АСТ имели место у 34 пациентов (10%) и 32 пациентов (10%) соответственно, а повышение уровней АЛТ и АСТ до 1-й степени наблюдалось у 157 пациентов (47%) и 158 пациентов (47%) соответственно. Повышение уровней АЛТ и АСТ, приводящее к коррекции дозы или прерыванию приема препарата, наблюдалось у 13 (5%) пациентов и 12 (5%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов соответственно (см. раздел «Особые указания»). Один пациент полностью прекратил лечение из-за повышения уровней АЛТ и АСТ до 3-й–4-й степени. Сообщалось о случаях гепатотоксичности с повышением уровней АЛТ и/или АСТ 2-й, 3-й или 4-й степени тяжести и повышением уровня билирубина ≥2х ВГН у взрослых пациентов. В некоторых случаях прием препарата Витракви® был отменен и возобновлен в уменьшенной дозе, в то время как в других случаях лечение было полностью прекращено (см. раздел «Особые указания»). <u>Дополнительная информация по отдельным группам пациентов</u> *Дети* Из 335 пациентов, получавших лечение препаратом Витракви®, 124 (37%) пациентов были в возрасте от рождения до <18 лет (n=13, от рождения до <3 месяцев; n=4, от ≥3 месяцев до <6 месяцев; n=17, от ≥6 месяцев до <12 месяцев; n=8, от ≥12 месяцев до <2 лет; n=27, от ≥2 лет до <6 лет; n=32, от ≥6 лет до <12 лет; n=23, от ≥12 лет до <18 лет). Большинство нежелательных реакций были 1-й или 2-й степени тяжести и были устранены без корректировки дозы или отмены приема препарата Витракви®. Нежелательные реакции 3-й или 4-й степени тяжести, как правило, чаще

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
	наблюдались у пациентов в возрасте <6 лет. О них сообщалось у 69% пациентов в возрасте от рождения до <3 месяцев и у 48% пациентов от ≥3 месяцев до <6 лет. Сообщалось, что снижение числа нейтрофилов приводило к отмене исследуемого препарата, коррекции дозы и прерыванию приема препарата. *Пациенты пожилого и старческого возраста* Из 335 пациентов, в общей базе данных по безопасности, которые получили лечение препаратом Витракви®, 65 (19%) пациентов были возрастом 65 лет или старше и 20 (6%) пациентов были возрастом 75 лет или старше. Профиль безопасности у пожилых пациентов (≥65 лет) согласуется с таковым у более молодых пациентов. Нежелательные реакции, такие как головокружение (32% против 28% у всех взрослых), анемия (32% против 25% у всех взрослых), мышечная слабость (14% против 11% у всех взрослых) и нарушение походки (8% против 5% у всех взрослых), были более частыми у пациентов в возрасте 65 лет и старше.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Влияние других лекарственных препаратов на ларотректиниб* Ларотректиниб является субстратом цитохрома Р450 (CYP) 3А, Р-	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** <u>Влияние других лекарственных препаратов на ларотректиниб</u> • *Влияние ингибиторов CYP3A, P-gp и BCRP на ларотректиниб*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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	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) может увеличивать концентрацию ларотректиниба в плазме. 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»). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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-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 один раз в сутки в течение 11 дней снижало показатели C_{max} и AUC	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-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* Совместное применение препарата Витракви® с сильными или умеренными индукторами CYP3A и сильными индукторами P-gp (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин или зверобой) может снижать концентрацию ларотректиниба в плазме (см. раздел «Особые указания»). 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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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,	соответственно. Клинические данные о влиянии умеренного индуктора отсутствуют, однако ожидается снижение воздействия ларотректиниба. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
• *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.	• *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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
рассмотреть возможность отмены, уменьшения или прекращения приема препарата Витракви® (см. раздел «Способ применения и дозы» и раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).	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*	Гепатотоксичность У пациентов, получавших ларотректиниб, наблюдались отклонения показателей функции печени, включая повышение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина (см. раздел «Побочные действия»). Большинство случаев повышения уровней АЛТ и АСТ произошло в течение 3 месяцев после начала лечения. У взрослых пациентов были отмечены случаи гепатотоксичности с повышением уровня АЛТ и/или АСТ 2-й, 3-й или 4-й степени тяжести и повышением уровня билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы. В зависимости от тяжести заболевания пациентам с повышением активности печеночных трансаминаз следует приостановить прием, скорректировать дозу или полностью прекратить прием препарата Витракви® (см. раздел «Противопоказания»). Следует контролировать функцию печени, включая АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубин, до приема первой дозы, далее каждые две недели в течение первого месяца лечения, и затем ежемесячно в течение следующих 6

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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).	месяцев лечения, а затем периодически во время лечения. Пациентам, у которых наблюдается повышение активности трансаминаз, необходимо проводить более частое тестирование (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 и небеременным женщинам-партнерам, способным 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 60
(Входящий МЗ №4269144)

Старая редакция	Новая редакция
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).	«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).

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