

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 25 mg твърди капсули

VITRAKVI 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

VITRAKVI 25 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 25 mg ларотректиниб (larotrectinib).

VITRAKVI 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 100 mg ларотректиниб (larotrectinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

VITRAKVI 25 mg твърди капсули

Бяла, непрозрачна, твърда желатинова капсула, размер 2 (18 mm дължина x 6 mm ширина), с кръста на BAYER и „25 mg“, отпечатани в синьо върху тялото на капсулата.

VITRAKVI 100 mg твърди капсули

Бяла, непрозрачна, твърда желатинова капсула, размер 0 (22 mm дължина x 7 mm ширина), с кръста на BAYER и „100 mg“, отпечатани в синьо върху тялото на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

VITRAKVI като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със солидни тумори, които показват генна фузия на рецептора на невротрофична тирозинкиназа (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, *NTRK*),

- които имат заболяване, което е локално авансирало, метастатично или при което е много вероятно хирургичната резекция да доведе до тежка морбидност, и
- които нямат задоволителни алтернативи за лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с VITRAKVI трябва да се започне от лекар с опит в приложението на противоракови терапии.

Наличието на генна фузия на *NTRK* в туморна проба трябва да се потвърди чрез валидиран тест преди започване на лечение с VITRAKVI.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза при възрастни е 100 mg ларотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или възникване на неприемлива токсичност.

Педиатрична популация

Дозирането при педиатрични пациенти се базира на телесната повърхност (body surface area, BSA). Препоръчителната доза при педиатрични пациенти е 100 mg/m² ларотректиниб два пъти дневно, при максимум 100 mg на доза до прогресия на заболяването или възникване на неприемлива токсичност.

При педиатрични пациенти, от раждането до под 3 месеца, препоръчителната начална доза е 50 mg/m² два пъти дневно (вж. точка 5.2).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, пациентът не трябва да приема две дози едновременно, за да компенсира пропуснатата доза. Пациентите трябва да приемат следващата доза при следващия прием по график. Ако пациентът повърне след прием на доза, той не трябва да приема допълнителна доза, за да компенсира повърнатата.

Модификации на дозата

При всички нежелани реакции степен 2 може да бъде подходящо продължаване на приема обаче се препоръчва внимателно наблюдение, за да се гарантира, че няма влошаване на токсичността.

При всички нежелани реакции степен 3 или 4, които не се отнасят до отклонения в показателите на чернодробната функция:

- Приемът на VITRAKVI трябва да се спре до отшумяването или подобрението на нежеланата реакция до изходно ниво или до степен 1. Подновете приема при следващата модификация на дозата, ако отшумяването настъпи в рамките на 4 седмици.
- Приемът на VITRAKVI трябва да се спре окончателно, ако дадена нежелана реакция не отшуми в рамките на 4 седмици.

Препоръчителните модификации на дозата за VITRAKVI поради нежелани реакции са показани в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни модификации на дозата VITRAKVI поради нежелани реакции

Модификация на дозата	Възрастни и педиатрични пациенти с телесна повърхност най-малко 1,0 m ²	Педиатрични пациенти на възраст 3 месеца или повече с телесна повърхност по-малко от 1,0 m ²	Педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца
Първа	75 mg два пъти дневно	75 mg/m ² два пъти дневно	25 mg/m ² два пъти дневно
Втора	50 mg два пъти дневно	50 mg/m ² два пъти дневно	-
Трета	100 mg веднъж дневно	25 mg/m ² два пъти дневно ^a	-

^a Педиатричните пациенти, които са след трета модификация на дозата и приемат 25 mg/m² два пъти дневно трябва да останат на тази доза (25 mg/m² два пъти дневно), дори ако телесната повърхност се увеличи по време на лечението.

Приемът на VITRAKVI трябва да се спре окончателно при пациенти, които не могат да понесат VITRAKVI след три модификации на дозата.

Препоръчителните модификации на дозата при отклонения в показателите на чернодробната функция по време на лечението с VITRAKVI са показани в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни модификации на дозата и лечение при отклонения в показателите на чернодробната функция при VITRAKVI

Лабораторни показатели	Препоръчителни мерки
Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 2 ($> 3\times$ ГГН и $\leq 5\times$ ГГН)	- Провеждайте често периодични лабораторни изследвания след развитието на токсичност степен 2, до нейното отшумяване, за да се установи дали се налага прекъсване на приема или понижаване на дозата.
Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 3 ($> 5\times$ ГГН и $\leq 20\times$ ГГН) или Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 4 ($> 20\times$ ГГН) при нива на билирубина $< 2\times$ ГГН	- Прекъснете лечението до отшумяване или подобрене на нежеланата реакция до изходно ниво. Проследявайте често чернодробната функция до отшумяване или връщане до изходно ниво. Спрете окончателно лечението, ако нежеланата реакция не отшуми. - Подновете приема при следващата модификация на дозата, ако нежеланата реакция отшуми. Лечението трябва да бъде подновено само при пациенти, при които ползата надвишава риска. - Спрете окончателно лечението при възникване на повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 4 след подновяване на лечението.
АЛАТ и/или АСАТ $\geq 3\times$ ГГН при нива на билирубина $\geq 2\times$ ГГН	- Прекъснете лечението и проследявайте често чернодробната функция до отшумяване или връщане до изходно ниво. - Обмислете окончателно спиране на лечението. - Лечението трябва да бъде подновено само при пациенти, при които ползата надвишава риска. - При подновяване започнете лечението при следващата по-ниска доза. Проследявайте често чернодробната функция при повторно започване на лечението. - Спрете окончателно лечението при повторна поява на нежелана реакция след подновяване на лечението.

АЛАТ аланин аминотрансфераза
АСАТ аспартат аминотрансфераза
ГГН горна граница на нормата

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Началната доза VITRAKVI трябва да се намали с 50 % при пациенти с умерено (клас В по Child-Pugh) до тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A4

Ако е необходимо едновременно приложение със силен инхибитор на CYP3A4, дозата VITRAKVI трябва да се понижи с 50 %. След като инхибиторът е преустановен за 3 до 5 елиминационни полуживота, приемът на VITRAKVI трябва да се поднови при дозата, приемана преди започване на приема на инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

VITRAKVI е за перорално приложение.

VITRAKVI се предлага под формата на капсули или перорален разтвор с еквивалентна перорална бионаличност, които може да се използват взаимозаменяемо.

Пациентът трябва да се посъветва да поглъща капсулата цяла с чаша вода. Поради горчивия вкус капсулата не трябва да се отваря, дъвче или чупи.

Капсулите може да се приемат със или без храна, но не трябва да се приемат с грейпфрут или сок от грейпфрут.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасност при видовете тумори

Ползата от VITRAKVI е установена при проучвания с едно рамо, обхващащи сравнително малка група от пациенти, чиито тумори показват генна фузия на *NTRK*. Благоприятните ефекти на VITRAKVI са доказани въз основа на обща честота на обективен отговор и продължителност на отговора при ограничен брой видове тумори. Ефектът може да бъде количествено различен в зависимост от вида на тумора, както и от съпътстващи генетични промени (вж. точка 5.1). Поради тези причини VITRAKVI трябва да се използва само ако няма възможности за лечение, за които е установена клинична полза, или когато такива възможности за лечение са изчерпани (т.е. няма задоволителни възможности за лечение).

Неврологични реакции

Има съобщения за неврологични реакции, включително замаяност, нарушение на походката и парестезия, при пациенти, получаващи ларотректиниб (вж. точка 4.8). За повечето неврологични реакции началото е било в рамките на първите три месеца на лечението. В зависимост от тежестта и персистирането на тези симптоми трябва да се обмисли прекъсване на лечението, намаляване на дозата или прекратяване на приема на VITRAKVI (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

Наблюдавани са отклонения в показателите на чернодробната функция, включително повишени нива на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза (АФ) и билирубин, при пациенти, получаващи ларотректиниб (вж. точка 4.8). Повечето от повишенията на АЛАТ и АСАТ са възникнали в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Има съобщения за случаи на хепатотоксичност с повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2, 3 или 4 по тежест и повишени нива на билирубин $\geq 2 \times$ ГГН.

При пациенти с повишени нива на чернодробните трансминази, прекъснете лечението, променете дозата или спрете окончателно приема на VITRAKVI въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Чернодробната функция, включително АЛАТ, АСАТ, АФ и билирубин, трябва да се проследява преди първата доза, след това на всеки 2 седмици през първия месец от лечението, след което ежесмесечно през следващите 6 месеца от лечението и след това периодично по време на лечението. При пациенти, при които се развиват повишени нива на трансминазите, са необходими по-чести изследвания. (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение с индуктори на CYP3A4/P-gp

Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени индуктори на CYP3A4/P-gp трябва да се избягва поради риск от понижена експозиция (вж. точка 4.5).

Контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция, докато приемат VITRAKVI и в продължение на най-малко един месец след спиране на лечението (вж. точки 4.5 и 4.6).

Мъже с репродуктивен потенциал, които имат партньорка с детероден потенциал, която не е бременна, трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един месец след последната доза (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени средства върху ларотректиниб

Ефект на инхибитори на CYP3A, P-gp и BCRP върху ларотректиниб

Ларотректиниб е субстрат на цитохром P450 (CYP) 3A, P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени инхибитори на CYP3A и инхибитори на P-gp и BCRP (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол или грейпфрут) може да повиши плазмените концентрации на ларотректиниб (вж. точка 4.2).

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на единична доза 100 mg VITRAKVI с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gp и BCRP) 200 mg веднъж дневно за 7 дни повишава C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно 2,8 пъти и 4,3 пъти.

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на единична доза 100 mg VITRAKVI с единична доза 600 mg рифампицин (инхибитор на P-gp и BCRP) повишава C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно 1,8 пъти и 1,7 пъти.

Ефект на индуктори на CYP3A и P-gp върху ларотректиниб

Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени индуктори на CYP3A и силни индуктори на P-gp (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин или жълт кантарион) може да понижи плазмените концентрации на ларотректиниб и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение

на единична доза 100 mg VITRAKVI с рифампицин (силен индуктор на CYP3A и P-gp) 600 mg веднъж дневно за 11 дни намалява C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно със 71 % и 81 %. Липсват клинични данни за ефекта на умерен индуктор, но се очаква понижаване на експозицията на ларотректиниб.

Ефекти на ларотректиниб върху други средства

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на CYP3A

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на VITRAKVI (100 mg два пъти дневно за 10 дни) повишава C_{max} и AUC на перорален мидазолам 1,7 пъти в сравнение с мидазолам, приложен самостоятелно, което предполага, че ларотректиниб е слаб инхибитор на CYP3A.

Бъдете особено внимателни при съпътстваща употреба на субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен диапазон (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus или такролимус) при пациенти, приемащи VITRAKVI. Ако се изисква съпътстваща употреба на тези субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен диапазон при пациенти, приемащи VITRAKVI, може да се наложи намаляване на дозите на субстратите на CYP3A поради нежелани реакции.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на CYP2B6

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб индуцира CYP2B6. Едновременното приложение на ларотректиниб със субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц) може да понижи тяхната експозиция.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на транспортери

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб е инхибитор на OATP1B1. Не са провеждани клинични проучвания за изследване на взаимодействията със субстрати на OATP1B1. Поради това не може да се изключи възможността едновременното приложение на ларотректиниб със субстрати на OATP1B1 (напр. валсартан, статини) да повиши тяхната експозиция.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на PXR-регулirани ензими

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб е слаб индуктор на PXR-регулirани ензими (напр. CYP2C фамилията и UGT). Едновременното приложение на ларотректиниб с CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 субстрати (напр. репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) може да понижи тяхната експозиция.

Хормонални контрацептиви

Понастоящем не е известно дали ларотректиниб може да понижава ефективността на системнодействащи хормонални контрацептиви. Поради това жените, използващи системнодействащи хормонални контрацептиви, трябва да се посъветват да добавят бариерен метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Въз основа на механизма на действие не може да се изключи увреждане на фетуса, когато ларотректиниб се прилага при бременна жена. Жените с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да започнат лечение с VITRAKVI.

Жените с репродуктивен потенциал трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един месец след последната доза. Тъй като понастоящем не е известно дали ларотректиниб може да понижава ефективността на системнодействащи хормонални контрацептиви, жените, използващи системнодействащи хормонални контрацептиви, трябва да се посъветват да добавят бариерен метод.

Мъже с репродуктивен потенциал, които имат партньорка с детероден потенциал, която не е бременна, трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един месец след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на ларотректиниб при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на VITRAKVI по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ларотректиниб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с VITRAKVI, както и за 3 дни след последната доза.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на ларотректиниб върху фертилитета. Не са наблюдавани съответни ефекти върху фертилитета в проучвания за токсичност при многократно прилагане (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VITRAKVI повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност и умора основно степен 1 и 2 при пациенти, получаващи ларотректиниб, по време на първите 3 месеца на лечение. Това може да повлияе способността за шофиране и работа с машини в този период от време. Пациентите трябва да се съветват да не шофират или работят с машини, докато не се уверят, че терапията с VITRAKVI няма нежелани ефекти върху тях (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 20\%$) на VITRAKVI в низходящ ред по отношение на тяхната честота са повишена АЛАТ (36 %), повишена АСАТ (33 %), повръщане (30 %), анемия (28 %), констипация (28 %), диария (27 %), гадене (24 %), умора (23 %) и замаяност (20 %).

Повечето от нежеланите реакции са степен 2 или 3. Степен 4 е най-високата съобщена степен за нежеланите реакции: понижен брой неутрофили (2 %), повишена АЛАТ (1 %), повишена АСАТ, понижен брой левкоцити, понижен брой тромбоцити, мускулна слабост и повишена алкална фосфатаза в кръвта (всяко при $< 1\%$). Най-високата съобщена степен е степен 3 за нежеланите реакции: анемия (7 %), увеличаване на теглото (6 %), диария (4 %), нарушение на походката и повръщане (всяко 1 %) и умора, замаяност, парестезия, гадене, миалгия и констипация (всяко при $< 1\%$).

Окончателно спиране на VITRAKVI поради възникнали в хода на лечението нежелани реакции е настъпило при 2 % от пациентите (по 2 случая на понижен брой неутрофили, повишена АЛАТ и повишена АСАТ, по 1 случай на нарушение на походката и мускулна слабост). Повечето от нежеланите реакции, водещи до намаляване на дозата, са възникнали през първите три месеца на лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на VITRAKVI е оценена при 361 пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, в едно от трите продължаващи клинични изпитвания, Проучване 1, 2 („NAVIGATE“) и 3 („SCOUT“), и в постмаркетинговия период. Популацията за безопасност е съставена от пациенти с медиана на възрастта 39,0 години (диапазон: 0; 90), като 37 % са педиатрични пациенти. Медианата на времето на лечение за общата популация за безопасност (n=361) е 16,2 месеца (диапазон: 0,1; 89,1).

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти (n=361), лекувани с VITRAKVI, са посочени в Таблица 3 и Таблица 4.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системено-органи класове.

Групите по честота се определят от следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, лекувани с VITRAKVI при препоръчителна доза в клинични изпитвания (обща популация за безопасност, n=361) и в постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Честота	Всички степени	Степени 3 и 4
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много често	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	
	Често	Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) ^a Понижен брой левкоцити (левкопения) ^a
	Нечесто		Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения) ^{a, б}
Нарушения на нервната система	Много често	Замаяност	
	Често	Нарушение на походката Парестезия	Нарушение на походката
	Нечесто		Замаяност Парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Гадене Констипация Повръщане Диария	
	Често	Дисгеузия ^b	Диария Повръщане
	Нечесто		Гадене Констипация
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Чернодробно увреждане ^г	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Миалгия	
	Често	Мускулна слабост	
	Нечесто		Миалгия Мускулна слабост ^{a, б}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	Умора	
	Нечесто		Умора
Изследвания	Много често	Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото)	
	Често	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) ^a Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) ^a Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото)
	Нечесто		Повишена алкална фосфатаза в кръвта ^{a, б}

^a Има съобщения за реакции степен 4

^б Честотата на всяка степен е по-малка от < 1 %

^в НЛР дисгеузия включва предпочитаните термини „дисгеузия“ и „нарушение на вкуса“

^г Включва случаи с АЛАТ/АСАТ ≥ 3 х ГГН и билирубин ≥ 2 х ГГН

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при педиатрични пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, лекувани с VITRAKVI при препоръчителна доза (n=135); всички степени

Системо-органен клас	Честота	Кърмачета и малки деца (n=43) ^а	Деца (n=67) ^б	Юноши (n=25) ^в	Педиатрични пациенти (n=135)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения) Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения) Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)
	Чести		Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	
Нарушения на нервната система	Много чести			Замаяност	
	Чести	Замаяност	Замаяност Парестезия Нарушение на походката	Парестезия Нарушение на походката	Замаяност Парестезия Нарушение на походката
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария
	Чести		Дисгеузия		Дисгеузия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести		Миалгия	Миалгия	Миалгия
	Чести	Мускулна слабост	Мускулна слабост	Мускулна слабост	Мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	Умора	Умора	Умора

Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта
--------------------	----------------	---	---	---	---

^a Кърмачета/малки деца (28 дни до 23 месеца): съобщени са 5 реакции степен 4 на понижен брой неутрофили (неутропения) и 2 на повишена алкална фосфатаза в кръвта. Реакциите степен 3 включват 11 случая на понижен брой неутрофили (неутропения), 4 случая на повишена АЛАТ, по 3 случая на анемия, диария и повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) и по 2 случая на повишена алкална фосфатаза в кръвта и повръщане, както и 1 случай на повишена АСАТ.

^b Деца (2 до 11 години): 1 съобщен случай степен 4 на понижен брой левкоцити, 9 съобщени случая степен 3 на понижен брой неутрофили (неутропения), 4 случая на повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото), по 2 случая на повишена АЛАТ, анемия, диария и повръщане и по 1 случай на повишена АСАТ, нарушение на походката, парестезия и миалгия.

^b Юноши (12 до < 18 години): няма съобщени реакции степен 4. Има съобщения за реакции степен 3 - по 1 случай на повишена АЛАТ, повишена АСАТ, умора, нарушение на походката и мускулна слабост.

Описание на избрани нежелани реакции

Неврологични реакции

В общата база данни за безопасност (N=361) наблюдаваната максимална степен на неврологична нежелана реакция е степен 3 или 4, наблюдавана при 10 (3 %) пациенти, и включва нарушение на походката (4 пациенти, 1 %), замаяност (3 пациенти, < 1 %) и парестезия (3 пациенти, < 1 %). Общата честота е 20 % за замаяност, 7 % за парестезия и 5 % за нарушение на походката. Неврологичните реакции, водещи до модификация на дозата или прекратяване на приема, включват замаяност (1 %), нарушение на походката (< 1 %) и парестезия (< 1 %). Един пациент е спрял окончателно лечението поради нарушение на походката степен 3. Във всички случаи, с изключение на един, пациентите с данни за антитуморна активност, при които се е наложило намаляване на дозата, са били способни да продължат приема при намалена доза и/или редуцирана схема (вж. точка 4.4).

Хепатотоксичност

Наблюдавани са отклонения в показателите на чернодробната функция, включително АЛАТ, АСАТ, АФ и билирубин, при пациенти, лекувани с VITRAKVI.

В общата база данни за безопасност (N=361) наблюдаваната максимална степен на повишение на трансаминазите е повишение на АЛАТ степен 4 при 7 пациенти (2 %) и повишение на АСАТ при 4 пациенти (1 %). Повишения на АЛАТ и АСАТ степен 3 има съответно при 26 (7 %) и 22 (6 %) от пациентите. Повечето повишения степен 3 са преходни, възникващи през първите три месеца от лечението и отшумяващи до степен 1 до месеци 3-4. Повишения на АЛАТ и АСАТ степен 2 са наблюдавани съответно при 37 (10 %) и 33 (9 %) от пациентите, а повишения на АЛАТ и АСАТ степен 1 са наблюдавани съответно при 173 (48 %) и 177 (49 %) от пациентите. Повишения на АЛАТ и АСАТ, водещи до модификации на дозата или прекратяване на приема, са възниквали съответно при 25 (7 %) пациенти и 21 (6 %) пациенти (вж. точка 4.4). Двама пациенти спират окончателно лечението, с 1 пациент поради повишения на АЛАТ степен 3 и повишения на АСАТ степен 3.

Има съобщения за случаи на хепатотоксичност с повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2, 3 или 4 по тежест и повишени нива на билирубина $\geq 2 \times$ ГГН. В някои случаи приемът на VITRAKVI е прекъснат и лечението е започнато отново при намалена доза, докато в други случаи лечението е спряно окончателно (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация за специални популации

Педиатрична популация

От 361 пациенти, лекувани с VITRAKVI, 135 (37 %) пациенти са на възраст от раждането до < 18 години (n=13 от раждането до < 3 месеца, n=4 $\geq$ 3 месеца до < 6 месеца, n=17 $\geq$ 6 месеца до < 12 месеца, n=9 $\geq$ 12 месеца до < 2 години, n=30 $\geq$ 2 години до < 6 години, n=37 $\geq$ 6 години до < 12 години, n=25 $\geq$ 12 години до < 18 години). Повечето нежелани реакции са степен 1 или 2 по тежест и са отшумели без модификация на дозата или прекратяване на приема на VITRAKVI. Нежеланите реакции с тежест степен 3 или 4 основно са наблюдавани по-често при пациенти < 6 годишна възраст. Те са съобщени при 77 % от пациентите от раждането до < 3 месеца и при 47 % от пациентите $\geq$ 3 месеца до < 6 години. Съобщава се, че намаленият брой на неутрофилите е довел до прекратяване на лечението с проучваното лекарство, промяна на дозата и отлагане на дозата.

Старческа възраст

От 361 пациенти в общата популация за безопасност, които са получавали VITRAKVI, 69 (19 %) пациенти са на възраст 65 години или повече, а 22 (6 %) пациенти са на възраст 75 години или повече. Профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст ($\geq$ 65 години) съответства на наблюдавания при по-млади пациенти. Нежеланата реакция замаяност (30 % спрямо 28 % при всички възрастни), анемия (36 % спрямо 28 % при всички възрастни), диария (25 % спрямо 23 % при всички възрастни), мускулна слабост (13 % спрямо 11 % при всички възрастни), понижен брой тромбоцити (12 % спрямо 6 % при всички възрастни), нарушение на походката (9 % спрямо 5 % при всички възрастни) и дисгеузия (9 % спрямо 6 % при всички възрастни) са по-чести при пациентите на възраст 65 години или повече.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит с предозиране с VITRAKVI. Симптомите на предозиране не са установени. В случай на предозиране, лекарите трябва да следват общи поддържащи мерки и да прилагат симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори. АТС код: L01EX12.

Механизъм на действие

Ларотректиниб е конкурентен на аденозинтрифосфат (АТФ) и селективен инхибитор на тропомиозин рецепторната киназа (TRK), който е специално разработен, за да се избегне

действие върху не-таргетни кинази. Таргетът за ларотректиниб е фамилията TRK протеини, включително TRKA, TRKB и TRKC, които са кодирани съответно от *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* гени. При широк панел тестове с пречистени ензими, ларотректиниб инхибира TRKA, TRKB и TRKC със стойности на IC₅₀ между 5 и 11 nM. Единствената друга киназна активност е възникнала при 100-кратно по-високи концентрации. В *in vitro* и *in vivo* туморни модели ларотректиниб е показал антитуморна активност в клетки с конститутивна активация на TRK протеини, възникваща вследствие на генна фузия, делеция на протеин-регулаторен домейн или в клетки със свръхекспресия на TRK протеини.

Събитията на *in frame* генна фузия, получени в следствие на хромозомно реаранжиране на човешките гени *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* водят до образуване на онкогенни TRK фузионни протеини. Тези новополучени химерни онкогенни протеини се експресират аберантно, което задвижва конститутивната киназна активност, активирайки впоследствие следващите клетъчни сигнални пътища, участващи в клетъчната пролиферация и преживяемост, водейки до рак, позитивен за TRK-фузия.

Наблюдавани са мутации на придобита резистентност след прогресия по време на лечение с TRK инхибитори. Ларотректиниб има минимална активност в клетъчни линии с точкови мутации в TRKA киназния домейн, включително мутацията на клинично идентифицирана придобита резистентност, G595R. Точковите мутации в TRKC киназния домейн с клинично идентифицирана придобита резистентност към ларотректиниб включват G623R, G696A и F617L.

Молекулярните причини за първична резистентност към ларотректиниб не са известни. Поради това не е известно дали наличието на съпътстващ онкогенен драйвър в допълнение към генна фузия на *NTRK* влияе върху ефикасността на инхибирането на TRK. Измереното влияние на всяко от съпътстващите геномни изменения върху ефективността на ларотректиниб е представено по-долу (вж. Клинична ефикасност).

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При 36 здрави възрастни участници, получили единични дози в диапазон от 100 mg до 900 mg, VITRAKVI не е причинил удължаване на QT интервала в клинично значима степен. Дозата 200 mg съответства на пикова експозиция (C_{max}), подобна на наблюдаваната при ларотректиниб 100 mg два пъти дневно в стационарно състояние. Наблюдавано е скъсяване на QTcF при прием на VITRAKVI, с максимален среден ефект, наблюдаван между 3 и 24 часа след C_{max}, с геометрично средно намаление на QTcF от изходно ниво с -13,2 msec (диапазон -10 до -15,6 msec). Клиничната значимост на тази находка не е установена.

Клинична ефикасност

Общ преглед на проучванията

Ефикасността и безопасността на VITRAKVI са проучени в три многоцентрови, открити клинични проучвания с едно рамо при възрастни и педиатрични пациенти с рак (Таблица 5). Две проучвания все още продължават.

Пациенти със и без документирана генна фузия на *NTRK* са могли да участват в Проучване 1 и Проучване 3 („SCOUT“). Пациентите, включени в Проучване 2 („NAVIGATE“), е трябвало да имат рак, позитивен за TRK-фузия. Сборната група за първичен анализ на ефикасността включва 364 пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, включени в трите проучвания, които са с измеримо заболяване, оценено чрез критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST, версия 1.1), първичен тумор извън ЦНС, и са получили най-малко една доза ларотректиниб към юли 2024 г. От тези пациенти се е изисквало да са получавали предишна стандартна терапия, подходяща за вида на техния тумор и стадия на заболяването им, или които, по мнение на изследователя, е трябвало да бъдат подложени на радикална хирургична интервенция (например ампутация на крайник, лицева резекция или процедура, причиняваща парализа), или е било малко вероятно да понесат или да имат клинично значима полза от

наличните стандартни терапии в условията на авансирало заболяване. Основните измерители на резултатите за ефикасност са били честота на обективен отговор (overall response rate, ORR) и продължителността на отговора (duration of response, DOR), както е определено от заслепена независима комисия за преглед (blinded independent review committee, BIRC).

В допълнение 60 пациенти с първични тумори на ЦНС и измеримо заболяване на изходно ниво са лекувани в Проучване 2 („NAVIGATE“) и в Проучване 3 („SCOUT“). Петдесет и седем от тези 60 пациенти с първични тумори на ЦНС са получавали предишно лечение за рак (хирургична интервенция, лъчетерапия и/или предишна системна терапия). Отговорите на туморите са оценени от изследователя чрез критериите на RANO или RECIST, версия 1.1.

Идентификацията на генни фузии на *NTRK* се основава на тъканни проби при молекулярните методи на тестване: секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS), използвано при 327 пациенти, полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR), използвана при 14 пациенти, флуоресцентна *in situ* хибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), използвана при 18 пациенти, и други методи на тестване (секвениране, Nanostring, секвениране на Sanger (Sanger Sequencing) или хромозомен микроарей (Chromosome Microarray)), използвани при 5 пациенти.

Таблица 5: Клинични проучвания, включени в анализите на ефикасността при солидни тумори и първични тумори на ЦНС

Име и дизайн на проучването и пациентска популация	Доза и лекарствена форма	Видове тумори, включени в анализа на ефикасността	n
Проучване 1 NCT02122913 - Открито проучване фаза 1 с повишаване на дозата и с разширение; за фазата на разширение са се изисквали тумори с генна фузия на <i>NTRK</i> - Възрастни пациенти (≥ 18 години) с авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i>	Дози до 200 mg един или два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	На щитовидната жлеза (n=4) На слюнчената жлеза (n=3) ГИСТ (n=2) ^a Мекотъканен сарком (n=2) НДРБД (n=1) ^{б, в} Неизвестен първичен рак (n=1)	13
Проучване 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 - Многонационално, открито проучване фаза 2 с туморна „кошница“ - Възрастни и педиатрични пациенти ≥ 12 години с авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i>	100 mg два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	НДРБД (n=29) ^{б, в} Мекотъканен сарком (n=28) На щитовидната жлеза (n=26) ^б На колона (n=25) На слюнчената жлеза (n=24) Първичен на ЦНС (n=19) Меланом (n=10) ^б На гърдата, несекреторен (n=10) ^б На панкреаса (n=7) На гърдата, секреторен (n=5) Холангиокарцином (n=4) ГИСТ (n=3) ^a На стомаха (n=3) На простатата (n=2) На апендикса, атипичен карциноиден рак на белия дроб, костен сарком, на маточната шийка, чернодробен ^д , дуоденален, на външния слухов канал ^б , езофагеален, ДРБД ^{б, г} , ректален, на тестисите ^б , на тимуса, неизвестен първичен рак, уротелиален, на матката (n=1 за всеки вид)	210
Проучване 3 „SCOUT“ NCT02637687 Многонационално, открито проучване фаза 1/2 с повишаване на дозата и с разширение; за разширената	Дози до 100 mg/m ² два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	Вроден фибросарком (n=49) Мекотъканен сарком (n=42) ^б Първичен на ЦНС (n=41) Конгенитален мезобластен нефром	141

кохорта във фаза 2 се е изисквало наличие на авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i> , включително локално авансирал вроден фибросарком		(n=2) Костен сарком (n=2) На гърдата, секреторен, на маточната шийка, липофиброматоза, меланом, на щитовидната жлеза (n=1 за всеки вид)	
• Педиатрични пациенти на възраст от раждането до 21 години с авансирал рак или с първични тумори на ЦНС			
Общ брой пациенти (n)*			364

* състои се от 304 пациенти с оценка на туморен отговор от IRC и 60 пациенти с първични тумори на ЦНС (включително астроцитом, ганглиоглиом, глиобластом, глиом, глионевронални тумори, невронални и смесени невронални-глиални тумори, олигодендроглиом и примитивен невроектодермален тумор, неопределен) с оценка на туморен отговор от изследователя

^a ГИСТ: гастроинтестинален стромален тумор

^b мозъчни метастази са наблюдавани при някои пациенти при следните видове тумори: на белия дроб (НДРБД, ДРБД), на щитовидната жлеза, меланом, на гърдата (несекреторен), на външния слухов канал, мекотъканен сарком и на тестисите

^a НДРБД: недребноклетъчен рак на белия дроб

^r ДРБД: дребноклетъчен рак на белия дроб

^h хепатоцелуларен карцином

Характеристиките на изходно ниво за сборната група от 304 пациенти със солидни тумори с генна фузия на *NTRK* са следните: медиана на възрастта 44,5 години (диапазон 0-90 години); 33 % на възраст < 18 години и 67 % ≥ 18 години; 55 % от европейската раса и 47 % от мъжки пол; и ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) или 3 (2 %). Деветдесет и един процента от пациентите са получавали предишно лечение за рак, дефинирано като хирургична интервенция, лъчетерапия или системна терапия. 72 % от тях са получавали предишна системна терапия с медиана 1 проведена схема на предишна системна терапия. Двадесет и осем процента от всички пациенти не са получавали предишна системна терапия. От тези 304 пациенти най-често представените видове тумори са мекотъканен сарком (24 %), вроден фибросарком (16 %), рак на белия дроб (11 %), рак на щитовидната жлеза (10 %), тумор на слюнчената жлеза (9 %) и рак на колона (8 %).

Характеристиките на изходно ниво за 60 пациенти с първични тумори на ЦНС с генна фузия на *NTRK*, оценени от изследователя, са следните: медиана на възрастта 9,1 години (диапазон 0-79 години); 43 пациенти < 18 години и 17 пациенти ≥ 18 години, 39 пациенти от европейската раса и 28 пациенти от мъжки пол; и ECOG PS 0-1 (52 пациенти) или 2 (5 пациенти). Петдесет и седем (95 %) пациенти са получавали предишно лечение за рак, дефинирано като хирургична интервенция, лъчетерапия или системна терапия. Медианата е била 1 проведена схема на предишна системна терапия.

Резултати за ефикасност

Сборните резултати за ефикасност за общата честота на отговор, продължителността на отговора и времето до първи отговор в популацията за първичен анализ (n=304) и с добавяне *post hoc* на първични тумори на ЦНС (n=60), което води до сборната популация (n=364), са представени в Таблица 6 и Таблица 7.

Таблица 6: Сборни резултати за ефикасност при солидни тумори включващи и изключващи първични тумори на ЦНС

Показател за ефикасност	Анализ при солидни тумори с изключение на първични тумори на ЦНС (n=304) ^a	Анализ при солидни тумори включително първични тумори на ЦНС (n=364) ^{a, б}
Обща честота на отговор (ORR) % (n) [95 % CI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Пълен отговор (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Патологичен пълен отговор ^в	7 % (20)	5 % (20)
Частичен отговор (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Време до първия отговор (медиана, месеци) [диапазон]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Продължителност на отговора (медиана, месеци) [диапазон]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% с продължителност ≥ 12 месеца	80 %	79 %
% с продължителност ≥ 24 месеца	66 %	65 %
% с продължителност ≥ 36 месеца	57 %	54 %
% с продължителност ≥ 48 месеца	48 %	47 %

+ обозначава продължаващо

^a Анализ на независима комисия за преглед в съответствие с RECIST v1.1 за солидни тумори, с изключение на първични тумори на ЦНС (304 пациенти).

^б Оценени чрез използване на критериите на RANO или RECIST v1.1 за първични тумори на ЦНС (60 пациенти).

^в Патологичен CR е CR, постигнат при пациенти, които са били лекувани с ларотректиниб и след това са били подложени на хирургическа резекция при липса на жизнени туморни клетки и отрицателни граници при постхирургическата патологична оценка. Прехирургическият най-добър отговор на тези пациенти е прекласифициран като патологичен CR след операция според RECIST v.1.1.

Таблица 7: Обща честота на отговор и продължителност на отговора по вид тумор*

Вид тумор	Пациент и (n=364)	ORR ^a		DOR			Диапазон (месеци)
		%	95% CI	месеци			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Мекотъканен сарком	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Първичен на ЦНС	60	35 %	23 %, 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Вроден фибросарком	49	94 %	83 %, 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
На белия дроб	32	69 %	50 %, 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
На щитовидната жлеза	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
На слюнчената жлеза	27	85 %	66 %, 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
На колона	25	48 %	28 %, 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
На гърдата	16						
Несекреторен ^b	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Секреторен ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Меланом	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
На панкреаса	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Гастроинтестинален стромален тумор	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Костен сарком	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Конгенитален мезобластен нефром	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
На маточната шийка	2	50 %	1 %, 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Неизвестен първичен рак	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
На външния слухов канал	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Липофиброматоза	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: (duration of response) продължителност на отговора

NE: не подлежи на оценка

NR: (not reached) не е достигнат

* липсват данни за следните видове тумори: холангиокарцином (n=4); на стомаха (n=3); на простатата (n=2); на апендикса, на черния дроб, дуоденален, езофагеален, ректален, на тестисите, на тимуса, уротелиален, на матката (n=1 за всеки вид)

+ обозначава продължаващ отговор

^a оценена съгласно анализ на независима комисия за преглед в съответствие с RECIST v1.1 за всички видове тумори освен пациентите с първичен тумор на ЦНС, които са оценени като са използвани критериите на RANO или RECIST v1.1

^b при 2 пълни, 2 частични отговора

^b при 1 пълен, 2 частични отговора

Поради рядкостта на рак, позитивен за TRK-фузия, са изследвани пациенти с множество видове тумори, с ограничен брой пациенти при някои видове тумори, което води до несигурност при оценката на ORR по вид тумор. ORR в общата популация може да не отразява очаквания отговор при определен вид тумор.

В субпопулацията от възрастни пациенти (n=222), ORR е 51 %. В педиатричната субпопулация (n=142) ORR е 74 %.

При 257 пациенти с широко молекулярно охарактеризиране преди лечението с ларотректиниб, ORR при 120 пациенти, които имат други геномни изменения в допълнение към гена фузия на *NTRK*, е 53 %, а при 137 пациенти без други геномни изменения ORR е 68 %.

Сборна група за първичен анализ

Сборната група за първичен анализ е съставена от 304 пациенти и не включва първични тумори на ЦНС. Медианата на времето на лечение преди прогресия на заболяването е 15,9 месеца

(диапазон: 0,1 до 99,4 месеца) въз основа на датата на заключване на базата данни – юли 2024 година. Петдесет и пет процента от пациентите са получавали VITRAKVI за 12 месеца или повече, 37 % са получавали VITRAKVI 24 месеца или повече и 28 % са получавали VITRAKVI 36 месеца или повече. Проследяването продължава към момента на анализа при 27 % от пациентите.

Към момента на анализа медианата на продължителност на отговора е 43,3 месеца (диапазон: 0,0+ до 84,7+), 80 % [95% CI: 74, 86] от пациентите имат отговор, продължил 12 месеца или повече, 66 % [95% CI: 59, 74] от пациентите имат отговор, продължил 24 месеца или повече и 57 % [95 % CI: 49, 64] от пациентите имат отговор, продължил 36 месеца или повече.

Осемдесет и три процента (83 %) [95 % CI: 79, 88] от лекуваните пациенти са били живи една година след началото на терапията, 73 % [95 % CI: 68, 78] две години след началото на терапията и 68 % [95 % CI: 63, 74] три години след началото на терапията, като медианата на общата преживяемост все още не е достигната. Медианата на преживяемостта без прогресия е 28,0 месеца към момента на анализа, като честотата на преживяемостта без прогресия е 63 % [95% CI: 57, 69] след 1 година, 54 % [95% CI: 48, 60] след 2 години и 44 % [95 % CI: 38, 50] след 3 години.

Медианата на промяната в размера на тумора в сборната група за първичен анализ е намаление със 66 %.

Пациенти с първични тумори на ЦНС

Към датата на заключване на базата данни, от 60 пациенти с първични тумори на ЦНС, потвърден отговор е наблюдаван при 21 пациенти (35 %), като 5-има от тези 60 пациенти (8 %) са пълни респондери и 16 пациенти (27 %) са частични респондери. Други 24 пациенти (40 %) са със стабилизирано заболяване. 13 пациенти (22 %) са с прогресия на заболяването. Към датата на заключване на базата данни, продължителността на провежданото лечение е 1,2 до 67,3 месеца и лечението продължава при 20 от 60 пациенти, като всички те получават лечение след прогресия.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти с рак, при които са прилагани капсули VITRAKVI, пикови плазмени нива (C_{max}) на ларотректиниб се постигат приблизително 1 час след прием на доза. Полуживотът ($t_{1/2}$) е приблизително 3 часа, а стационарно състояние се достига в рамките на 8 дни със системно кумулиране 1,6 пъти. При препоръчителната доза 100 mg, приемана два пъти дневно, средната аритметична стойност на C_{max} в стационарно състояние ($\pm$ стандартно отклонение) и AUC за 24 часа при възрастни са съответно 914 ± 445 ng/ml и $5\,410 \pm 3\,813$ ng*h/ml. *In vitro* проучванията показват, че ларотректиниб не е субстрат нито на OATP1B1, нито на OATP1B3.

In vitro проучванията показват, че ларотректиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 при клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

In vitro проучванията показват, че ларотректиниб не инхибира транспортерите BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 и MATE2-K при клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези транспортери.

Абсорбция

VITRAKVI се предлага под формата на капсули и перорален разтвор.

Средната абсолютна бионаличност на ларотректиниб е 34 % (диапазон: 32 % до 37 %) след единична перорална доза 100 mg. При здрави възрастни участници AUC на ларотректиниб под формата на перорален разтвор е подобна на тази на капсулите, а C_{max} е по-висока с 36 % при лекарствената форма перорален разтвор.

C_{max} на ларотректиниб е намалена с приблизително 35 % и няма ефект върху AUC при здрави участници, получили VITRAKVI след храна с високо съдържание на мазнини и калории в сравнение с C_{max} и AUC след приложение сутрин на гладно.

Ефект на средства, повишаващи pH на стомаха, върху ларотректиниб

Разтворимостта на ларотректиниб зависи от pH. *In vitro* проучванията показват, че в течности с обем, съответстващ на този в стомашно-чревния (СЧ) тракт, ларотректиниб е напълно разтворим в целия диапазон на pH на СЧ тракт. Поради това е малко вероятно ларотректиниб да бъде повлиян от средства, променящи pH.

Разпределение

Средният обем на разпределение на ларотректиниб при здрави възрастни участници е 48 l след интравенозно приложение на i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg. Свързването на ларотректиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е приблизително 70 % и не зависи от концентрацията на лекарството. Съотношението кръв/плазма е приблизително 0,9.

Биотрансформация

In vitro ларотректиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A4/5. След перорално приложение на единична доза 100 mg радиоизотопно маркиран ларотректиниб при здрави възрастни участници, непромененият ларотректиниб (19 %) и О-глюкуронид, който се образува след загубата на хидроксипиролидинурейната част (26 %), са основните циркулиращи, радиоизотопно маркирани вещества, свързани с лекарството.

Елиминиране

Полуживотът на ларотректиниб в плазмата на пациенти с рак, при които се прилага 100 mg VITRAKVI два пъти дневно, е приблизително 3 часа. Средният клирънс (CL) на ларотректиниб е приблизително 34 l/h след интравенозно приложение на i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg VITRAKVI.

Екскреция

След перорално приложение на 100 mg радиоизотопно маркиран ларотректиниб при здрави възрастни участници, 58 % от приложената радиоактивност се възстановява в изпражненията, а 39 % се възстановява в урината, а когато се приложи доза i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg ларотректиниб, 35 % от приложената радиоактивност се възстановява в изпражненията и 53 % се възстановява в урината. Фракцията, екскретирана като непроменено лекарство в урината, е 29 % след доза интравенозен микротракер, показвайки директна ренална екскреция, отговаряща на 29 % от общия клирънс.

Линейност/нелинейност

Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на ларотректиниб след единична доза при здрави възрастни участници са пропорционални на дозата до 400 mg и малко по-големи от пропорционални при дози от 600 до 900 mg.

Специални популации

Педиатрична популация

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи експозицията ($C_{\max}$ и AUC) при педиатрични пациенти при препоръчителната доза 100 mg/m^2 с максимален прием 100 mg два пъти дневно е по-висока при възрастни (на възраст ≥ 18 години), приемащи дозата от 100 mg два пъти дневно (вж. Таблица 8).

Данните, дефиниращи експозицията при малки деца (на възраст от 1 месец до <2 години) при препоръчителната доза, са ограничени ($n=46$).

Таблица 8: Експозиция ($C_{\max}$ и AUC^a) при пациенти по възрастова група при препоръчителната доза 100 mg/m^2 с максимален прием 100 mg два пъти дневно

Възрастова група	n=438 ^b	Разлика в пъти в сравнение с пациенти ≥ 18 годишна възраст ^b	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 до < 3 месеца	12	3,2	4,5
3 до < 6 месеца	4	3,0	3,2
6 до < 12 месеца	19	2,1	1,7
1 до < 2 години	11	1,6	1,1
2 до < 6 години	37	1,6	1,1
6 до < 12 години	38	1,3	1,2
12 до < 18 години	32	0,9	0,8
≥ 18 години	285	1,0	1,0

^a площ под кривата плазмена концентрация-време в стационарно състояние

^b брой пациенти от дата на заключване на данните 23 септември 2024 г.

^b разлика в пъти е отношението между посочената възрастова група и групата ≥ 18 години. Разлика в пъти 1 се равнява на липса на разлика

Симулациите показват, че доза 50 mg/m^2 два пъти дневно при пациенти на възраст под 3 месеца води до експозиции, сравними с тези при пациенти на възраст от 3 месеца до под 2 години при доза 100 mg/m^2 два пъти дневно, без показателите за експозиция ($C_{\max}$, AUC, C_{trough}) да падат под симулираната експозиция при пациенти на възраст от 3 месеца до под 2 години. Липсват клинични данни за доза 50 mg/m^2 два пъти дневно при пациенти на възраст под 3 месеца.

Старческа възраст

Няма клинично значима разлика в експозицията на ларотректиниб при пациенти > 65 години в сравнение с експозицията при по-млади пациенти (< 65 години).

Пациенти с чернодробно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при участници с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) и тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане, както и при здрави възрастни участници с нормална чернодробна функция, съответстващи по възраст, индекс на телесна маса и пол, като контролна група. Всички участници са получили единична доза 100 mg ларотректиниб. Повишение на AUC_{0-inf} на ларотректиниб е наблюдавано при участниците с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане - съответно 1,3, 2 и 3,2 пъти, спрямо тези с нормална чернодробна функция. Наблюдавано е леко повишение на $C_{\max}$, съответно 1,1, 1,1 и 1,5 пъти.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при участници с бъбречно заболяване в терминален стадий, изискващо диализа, както и при здрави възрастни участници с нормална бъбречна функция, съответстващи по възраст, индекс на телесна маса и пол, като контролна група. Всички участници са получили единична доза 100 mg ларотректиниб. Повишение на $C_{\max}$ и AUC_{0-inf} на ларотректиниб, съответно 1,25 и 1,46 пъти, е наблюдавано при участниците с бъбречно увреждане, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

Други специални популации

Полът и расата не повлияват системната експозиция на ларотректиниб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Системната токсичност е оценена в проучвания с ежедневно перорално приложение за период до 3 месеца при плъхове и маймуни. Дозолимитращи кожни лезии са наблюдавани само при плъхове и са били основната причина за смъртност и морбидност. Кожни лезии не са наблюдавани при маймуни.

Клинични признаци на стомашно-чревна токсичност са дозолимитращи при маймуни. При плъхове е наблюдавана тежка токсичност (STD10) при дози, съответстващи на 1 до 2 пъти AUC при хора при препоръчителната клинична доза. Не е наблюдавана значима системна токсичност при маймуни при дози, които отговарят на > 10 пъти AUC при хора при препоръчителната клинична доза.

Ембриотоксичност/тератогенност

Ларотректиниб не е тератогенен и ембриотоксичен, когато се прилага ежедневно в периода на органогенезата при бременни плъхове и зайци при токсични за майката дози, т.е. съответстващи на 32 пъти (при плъхове) и 16 пъти (при зайци) AUC при хора при препоръчителната клинична доза. Ларотректиниб преминава през плацентата и при двата вида.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ларотректиниб. В 3-месечни проучвания за токсичност ларотректиниб не е имал хистологичен ефект върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и маймуни при най-високите изследвани дози, съответстващи на приблизително 7 пъти (при мъжки плъхове) и 10 пъти (при мъжки маймуни) AUC при хора при препоръчителната клинична доза. В допълнение ларотректиниб не е имал ефект върху сперматогенезата при плъхове.

В едно 1-месечно проучване с многократно прилагани дози при плъхове са наблюдавани по-малко жълти тела, повишена честота на анеструс и понижено тегло на матката с атрофия на матката, като тези ефекти са били обратими. Не са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи в 3-месечните проучвания за токсичност при плъхове и маймуни при дози, съответстващи на приблизително 3 пъти (при женски плъхове) и 17 пъти (при женски маймуни) AUC при хора при препоръчителната клинична доза.

Ларотректиниб е прилаган при ювенилни плъхове от постнатален ден (PND) 7 до 70. Смъртност преди отбиване (преди PND 21) е наблюдавана при високото дозово ниво, съответстващо на 2,5 до 4 пъти AUC при препоръчителната доза. Ефекти върху растежа и нервната система са наблюдавани при 0,5 до 4 пъти AUC при препоръчителната доза. Наддаването на тегло е намалено при мъжките и женските малки преди отбиване като се увеличава след отбиване при женските малки в края на експозицията, докато при мъжките малки намалено наддаване на тегло е наблюдавано и след отбиване, без възстановяване. Забавянето на растежа при мъжките малки е свързано със закъсняло полово съзряване. Ефектите върху нервната система (т.е. изменена функционалност на задни крайници и, с голяма вероятност, увеличено затваряне на клепачите) са показали частично възстановяване. Има съобщения и за понижение на процента на забременяване при високото дозово ниво, въпреки нормалната копулация.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ларотректиниб.

Ларотректиниб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и при *in vitro* тестове за мутагенност при бозайници. Ларотректиниб дава отрицателен резултат при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки при максималната поносима доза 500 mg/kg.

Фармакологични проучвания за безопасност

Безопасността на ларотректиниб е оценена в няколко *in vitro* и *in vivo* проучвания, при които са оценявани ефектите върху сърдечносъдовата система, ЦНС, дихателната система и стомашно-чревната система при различни видове. Ларотректиниб не е имал нежелан ефект върху хемодинамичните показатели и ЕКГ интервалите в получени телеметрични данни от маймуни при експозиции (C_{max}), които са приблизително 6 пъти терапевтичните експозиции при хора. Ларотректиниб не е довел до невроповеденчески промени при възрастни животни (плъхове, мишки, дългоопашати макаци) при експозиция (C_{max}) най-малко 7 пъти по-високи от експозицията при хора. Ларотректиниб не е имал ефект върху дихателната функция при плъхове при експозиции (C_{max}) най-малко 8 пъти терапевтичната експозиция при хора. При плъхове ларотректиниб е ускорил чревния пасаж и е увеличил стомашната секреция и киселинност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (Е 171)

Печатно мастило

Шеллак, избелен безвосъчен

Индигокармин алуминиев лак (Е 132)

Титанов диоксид (Е 171)

Пропиленгликол (Е 1520)

Диметикон 1000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца капачка на винт от полипропилен (PP) с топлинно запечатан слой от полиетилен (PE).

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка с 56 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2019 г.
Дата на последно подновяване: 18 юли 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 20 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 20 mg ларотректиниб (larotrectinib).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml перорален разтвор съдържа 2 mg натриев бензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Безцветен до жълт или оранжев или червен или кафеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

VITRAKVI като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със солидни тумори, които показват генна фузия на рецептора на невротрофична тирозинкиназа (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, *NTRK*),

- които имат заболяване, което е локално авансирало, метастатично или при което е много вероятно хирургичната резекция да доведе до тежка морбидност, и
- които нямат задоволителни алтернативи за лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с VITRAKVI трябва да се започне от лекар с опит в приложението на противоракови терапии.

Наличието на генна фузия на *NTRK* в туморна проба трябва да се потвърди чрез валидиран тест преди започване на лечение с VITRAKVI.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза VITRAKVI при възрастни е 100 mg ларотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или възникване на неприемлива токсичност.

Педиатрична популация

Дозирането при педиатрични пациенти се базира на телесната повърхност (body surface area, BSA). Препоръчителната доза VITRAKVI при педиатрични пациенти е 100 mg/m² ларотректиниб два пъти дневно, при максимум 100 mg на доза до прогресия на заболяването или възникване на неприемлива токсичност.

При педиатрични пациенти, от раждането до под 3 месеца, препоръчителната начална доза е 50 mg/m² два пъти дневно (вж. точка 5.2).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, пациентът не трябва да приема две дози едновременно, за да компенсира пропуснатата доза. Пациентите трябва да приемат следващата доза при следващия прием по график. Ако пациентът повърне след прием на доза, той не трябва да приема допълнителна доза, за да компенсира повърнатата.

Модификации на дозата

При всички нежелани реакции степен 2 може да бъде подходящо продължаване на приема обаче се препоръчва внимателно наблюдение, за да се гарантира, че няма влошаване на токсичността.

При всички нежелани реакции степен 3 или 4, които не се отнасят до отклонения в показателите на чернодробната функция:

- Приемът на VITRAKVI трябва да се спре до отшумяването или подобрението на нежеланата реакция до изходно ниво или до степен 1. Подновете приема при следващата модификация на дозата, ако отшумяването настъпи в рамките на 4 седмици.
- Приемът на VITRAKVI трябва да се спре окончателно, ако дадена нежелана реакция не отшуми в рамките на 4 седмици.

Препоръчителните модификации на дозата за VITRAKVI поради нежелани реакции са показани в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни модификации на дозата VITRAKVI поради нежелани реакции

Модификация на дозата	Възрастни и педиатрични пациенти с телесна повърхност най-малко 1,0 m ²	Педиатрични пациенти на възраст 3 месеца или повече с телесна повърхност по-малко от 1,0 m ²	Педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца
Първа	75 mg два пъти дневно	75 mg/m ² два пъти дневно	25 mg/m ² два пъти дневно
Втора	50 mg два пъти дневно	50 mg/m ² два пъти дневно	-
Трета	100 mg веднъж дневно	25 mg/m ² два пъти дневно ^a	-

^a Педиатричните пациенти, които са след трета модификация на дозата и приемат 25 mg/m² два пъти дневно трябва да останат на тази доза (25 mg/m² два пъти дневно), дори ако телесната повърхност се увеличи по време на лечението.

Приемът на VITRAKVI трябва да се спре окончателно при пациенти, които не могат да понесат VITRAKVI след три модификации на дозата.

Препоръчителните модификации на дозата при отклонения в показателите на чернодробната функция по време на лечението с VITRAKVI са показани в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни модификации на дозата и лечение при отклонения в показателите на чернодробната функция при VITRAKVI

Лабораторни показатели	Препоръчителни мерки
Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 2 ($> 3 \times$ ГГН и $\leq 5 \times$ ГГН)	- Провеждайте често периодични лабораторни изследвания, след като е наблюдавана токсичност степен 2, до нейното отшумяване, за да се установи дали се налага прекъсване на приема или понижаване на дозата.
Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 3 ($> 5 \times$ ГГН и $\leq 20 \times$ ГГН) или Повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 4 ($> 20 \times$ ГГН) при нива на билирубина $< 2 \times$ ГГН	- Прекъснете лечението до отшумяване или подобрене на нежеланата реакция до изходно ниво. Проследявайте често чернодробната функция до отшумяване или връщане до изходно ниво. Спрете окончателно лечението, ако нежеланата реакция не отшуми. - Подновете приема при следващата модификация на дозата, ако нежеланата реакция отшуми. Лечението трябва да бъде подновено само при пациенти, при които ползата надвишава риска. - Спрете окончателно лечението при възникване на повишение на АЛАТ и/или АСАТ степен 4 след подновяване на лечението.
АЛАТ и/или АСАТ $\geq 3 \times$ ГГН при нива на билирубина $\geq 2 \times$ ГГН	- Прекъснете лечението и проследявайте често чернодробната функция до отшумяване или връщане до изходно ниво. - Обмислете окончателно спиране на лечението. - Лечението трябва да бъде подновено само при пациенти, при които ползата надвишава риска. - При подновяване започнете лечението при следващата по-ниска доза. Проследявайте често чернодробната функция при повторно започване на лечението. - Спрете окончателно лечението при повторна поява на нежелана реакция след подновяване на лечението.

АЛАТ аланин аминотрансфераза
АСАТ аспартат аминотрансфераза
ГГН горна граница на нормата

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Началната доза VITRAKVI трябва да се намали с 50 % при пациенти с умерено (клас В по Child-Pugh) до тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A4

Ако е необходимо едновременно приложение със силен инхибитор на CYP3A4, дозата VITRAKVI трябва да се понижи с 50 %. След като инхибиторът е прекратен за 3 до 5 елиминационни полуживота, приемът на VITRAKVI трябва да се поднови при дозата, приемана преди започване на приема на инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

VITRAKVI е за перорално приложение.

VITRAKVI се предлага под формата на капсули или перорален разтвор с еквивалентна перорална бионаличност, които може да се използват взаимозаменяемо.

Пероралният разтвор трябва да се прилага през устата, като се използва спринцовка за перорални форми с обем 1 ml или 5 ml, или ентéralно, като се използва назогастрална сонда.

- За дози под 1 ml трябва да се използва спринцовка за перорални форми от 1 ml. Изчисленият обем на дозата трябва да се закръгли до най-близкото деление от 0,1 ml. За дози от 1 ml и по-високи трябва да се използва спринцовка за перорални форми от 5 ml. Обемът на дозата трябва да се изчисли до най-близкото обозначение от 0,2 ml.
- VITRAKVI не трябва да се смесва с адаптирани млека, ако се прилага през назогастрална сонда. Смесването с адаптирани млека може да доведе до запушване на сондата.
- За указания за употреба на пероралните спринцовки и сондите вижте точка 6.6.

Пероралният разтвор може да се приема със или без храна, но не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасност при видовете тумори

Ползата от VITRAKVI е установена при проучвания с едно рамо, обхващащи сравнително малка група от пациенти, чиито тумори показват генна фузия на *NTRK*. Благоприятните ефекти на VITRAKVI са доказани въз основа на обща честота на обективен отговор и продължителност на отговора при ограничен брой видове тумори. Ефектът може да бъде количествено различен в зависимост от вида на тумора, както и от съпътстващи генетични промени (вж. точка 5.1). Поради тези причини VITRAKVI трябва да се използва само, ако няма възможности за лечение, за които е установена клинична полза или когато такива възможности за лечение са изчерпани (т.е. няма задоволителни възможности за лечение).

Неврологични реакции

Има съобщения за неврологични реакции, включително замаяност, нарушение на походката и парестезия, при пациенти, получаващи ларотректиниб (вж. точка 4.8). За повечето неврологични реакции началото е било в рамките на първите три месеца на лечението. В зависимост от тежестта и персистирането на тези симптоми трябва да се обмисли прекъсване на лечението, намаляване на дозата или прекратяване на приема на VITRAKVI (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

Наблюдавани са отклонения в показателите на чернодробната функция, включително повишени нива на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза (АФ) и билирубин, при пациенти, получаващи ларотректиниб (вж. точка 4.8). Повечето от повишенията на АЛАТ и АСАТ са възникнали в рамките на първите 3 месеца от началото на лечението. Има съобщения за случаи на хепатотоксичност с повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2, 3 или 4 по тежест и повишени нива на билирубин $\geq 2 \times$ ГГН.

При пациенти с повишени нива на чернодробните трансминази, прекъснете лечението, променете дозата или спрете окончателно приема на VITRAKVI въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Чернодробната функция, включително АЛАТ, АСАТ, АФ и билирубин, трябва да се проследява преди първата доза, след това на всеки 2 седмици през първия месец от лечението, след това ежесмесно през следващите 6 месеца от лечението и след това периодично по време на лечението. При пациенти, при които се развиват повишени нива на трансминазите, са необходими по-чести изследвания (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение с индуктори на CYP3A4/P-gp

Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени индуктори на CYP3A4/P-gp трябва да се избягва поради риск от понижена експозиция (вж. точка 4.5).

Контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция, докато приемат VITRAKVI и в продължение на най-малко един месец след спиране на лечението (вж. точки 4.5 и 4.6).

Мъже с репродуктивен потенциал, които имат партньорка с детероден потенциал, която не е бременна, трябва да се посъветват да използват високо ефективна контрацепция по време на лечение с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един месец след последната доза (вж. точка 4.6).

Важна информация относно някои от съставките

Натриев бензоат: този лекарствен продукт съдържа 2 mg на 1 ml.

Натрий: този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени средства върху ларотректиниб

Ефект на инхибитори на CYP3A, P-gp и BCRP върху ларотректиниб

Ларотректиниб е субстрат на цитохром P450 (CYP) 3A, P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени инхибитори на CYP3A и инхибитори на P-gp и BCRP (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол или грейпфрут) може да повиши плазмените концентрации на ларотректиниб (вж. точка 4.2).

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на единична доза 100 mg VITRAKVI с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A и инхибитор на P-gp и BCRP) 200 mg веднъж дневно за 7 дни повишава C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно 2,8 пъти и 4,3 пъти.

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на единична доза 100 mg VITRAKVI с единична доза 600 mg рифампицин (инхибитор на P-gp и BCRP) повишава C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно 1,8 пъти и 1,7 пъти.

Ефект на индуктор на CYP3A и P-gp върху ларотректиниб

Едновременното приложение на VITRAKVI със силни или умерени индуктори на CYP3A и силни индуктори на P-gp (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин или жълт кантарион) може да понижи плазмените концентрации на ларотректиниб и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на единична доза 100 mg VITRAKVI с рифампицин (силен индуктор на CYP3A и P-gp) 600 mg веднъж дневно за 11 дни намалява C_{max} и AUC на ларотректиниб съответно със 71 % и 81 %.

Липсват клинични данни за ефекта на умерен индуктор, но се очаква понижаване на експозицията на ларотректиниб.

Ефекти на ларотректиниб върху други средства

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на CYP3A

Клиничните данни при здрави възрастни участници показват, че едновременното приложение на VITRAKVI (100 mg два пъти дневно за 10 дни) повишава C_{max} и AUC на перорален мидазолам 1,7 пъти в сравнение с мидазолам, приложен самостоятелно, което предполага, че ларотректиниб е слаб инхибитор на CYP3A.

Бъдете особено внимателни при съпътстваща употреба на субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен диапазон (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus или такролимус) при пациенти, приемащи VITRAKVI. Ако се изисква съпътстваща употреба на тези субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен диапазон при пациенти, приемащи VITRAKVI, може да се наложи намаляване на дозите на субстратите на CYP3A поради нежелани реакции.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на CYP2B6

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб индуцира CYP2B6. Едновременното приложение на ларотректиниб със субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц) може да понижи тяхната експозиция.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на транспортери

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб е инхибитор на OATP1B1. Не са провеждани клинични проучвания за изследване на взаимодействията със субстрати на OATP1B1. Поради това не може да се изключи възможността едновременното приложение на ларотректиниб със субстрати на OATP1B1 (напр. валсартан, статини) да повиши тяхната експозиция.

Ефекти на ларотректиниб върху субстрати на PXR-регулirани ензими

In vitro проучвания показват, че ларотректиниб е слаб индуктор на PXR регулирани ензими (напр. CYP2C фамилията и UGT). Едновременното приложение на ларотректиниб с CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 субстрати (напр. репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) може да понижи тяхната експозиция.

Хормонални контрацептиви

Понастоящем не е известно, дали ларотректиниб може да понижава ефективността на системнодействащи хормонални контрацептиви. Поради това жените, използващи системнодействащи хормонални контрацептиви, трябва да се посъветват да добавят бариерен метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Въз основа на механизма на действие, не може да се изключи увреждане на фетуса, когато ларотректиниб се прилага при бременна жена. Жените с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да започнат лечение с VITRAKVI.

Жените с репродуктивен потенциал трябва да се посъветват да използват високо ефективна контрацепция по време на лечението с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един

месец след последната доза. Тъй като понастоящем не е известно дали ларотректиниб може да понижава ефективността на системнодействащи хормонални контрацептиви, жените, използващи системнодействащи хормонални контрацептиви, трябва да се посъветват да добавят бариерен метод.

Мъже с репродуктивен потенциал, които имат партньорка с детероден потенциал, която не е бременна, трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция по време на лечение с VITRAKVI, както и в продължение на най-малко един месец след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на ларотректиниб при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на VITRAKVI по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ларотректиниб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с VITRAKVI, както и за 3 дни след последната доза.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на ларотректиниб върху фертилитета. Не са наблюдавани съответни ефекти върху фертилитета в проучвания за токсичност при многократно прилагане (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VITRAKVI повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност и умора основно степен 1 и 2 при пациенти, получаващи ларотректиниб, по време на първите 3 месеца на лечение. Това може да повлияе способността за шофиране и работа с машини в този период от време. Пациентите трябва да се съветват да не шофират или работят с машини, докато не се уверят, че терапията с VITRAKVI няма нежелани ефекти върху тях (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 20\%$) на VITRAKVI в низходящ ред по отношение на тяхната честота са повишена АЛАТ (36 %), повишена АСАТ (33 %), повръщане (30 %), анемия (28 %), констипация (28 %), диария (27 %), гадене (24 %), умора (23 %) и замаяност (20 %).

Повечето от нежеланите реакции са степен 2 или 3. Степен 4 е най-високата съобщена степен за нежеланите реакции: понижен брой неутрофили (2 %), повишена АЛАТ (1 %), повишена АСАТ, понижен брой левкоцити, понижен брой тромбоцити, мускулна слабост и повишена алкална фосфатаза в кръвта (всяко при $< 1\%$). Най-високата съобщена степен е степен 3 за нежеланите реакции: анемия (7 %), увеличаване на теглото (6 %), диария (4 %), нарушение на походката и повръщане (всяко 1 %) и умора, замаяност, парестезия, гадене, миалгия и констипация (всяко при $< 1\%$).

Окончателно спиране на VITRAKVI поради възникнали в хода на лечението нежелани реакции е настъпило при 2 % от пациентите (по 2 случая на понижен брой неутрофили, повишена АЛАТ и повишена АСАТ, по 1 случай на нарушение на походката и мускулна слабост). Повечето от

нежеланите реакции, водещи до намаляване на дозата, са възникнали през първите три месеца на лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на VITRAKVI е оценена при 361 пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, в едно от трите продължаващи клинични изпитвания, Проучване 1, 2 („NAVIGATE“) и 3 („SCOUT“), и в постмаркетинговия период. Популацията за безопасност е съставена от пациенти с медиана на възрастта 39,0 години (диапазон: 0; 90), като 37 % са педиатрични пациенти. Медианата на времето на лечение за общата популация за безопасност (n=361) е 16,2 месеца (диапазон: 0,1; 89,1).

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти (n=361), лекувани с VITRAKVI, са посочени в Таблица 3 и Таблица 4.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органи класове.

Групите по честота се определят от следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, лекувани с VITRAKVI при препоръчителна доза в клинични изпитвания (обща популация за безопасност, n=361) и в постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Честота	Всички степени	Степени 3 и 4
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	
	Чести	Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) ^a Понижен брой левкоцити (левкопения) ^a
	Нечести		Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения) ^{a, б}
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност	
	Чести	Нарушение на походката Парестезия	Нарушение на походката
	Нечести		Замаяност Парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Констипация Повръщане Диария	
	Чести	Дисгеузия ^в	Диария Повръщане
	Нечести		Гадене Констипация
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Чернодробно увреждане ^г	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия	
	Чести	Мускулна слабост	
	Нечести		Миалгия Мускулна слабост ^{a, б}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	
	Нечести		Умора
Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото)	
	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) ^a Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) ^a Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото)

	Нечести		Повишена алкална фосфатаза в кръвта ^{a, б}
--	---------	--	---

^a Има съобщения за реакции степен 4

^б Честотата на всяка степен е по-малка от < 1 %

^в НЛР дисгеузия включва предпочитаните термини „дисгеузия“ и „нарушение на вкуса“

^г Включва случаи с АЛАТ/АСАТ ≥ 3х ГГН и билирубин ≥ 2х ГГН

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при педиатрични пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, лекувани с VITRAKVI при препоръчителна доза (n=135); всички степени

Системо-органен клас	Честота	Кърмачета и малки деца (n=43) ^a	Деца (n=67) ^б	Юноши (n=25) ^в	Педиатрични пациенти (n=135)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения) Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения)	Анемия Понижен брой неутрофили (неутропения) Понижен брой левкоцити (левкопения) Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)
	Чести		Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	Понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)	
Нарушения на нервната система	Много чести			Замаяност	
	Чести	Замаяност	Замаяност Парестезия Нарушение на походката	Парестезия Нарушение на походката	Замаяност Парестезия Нарушение на походката
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария	Гадене Констипация Повръщане Диария
	Чести		Дисгеузия		Дисгеузия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести		Миалгия	Миалгия	Миалгия
	Чести	Мускулна слабост	Мускулна слабост	Мускулна слабост	Мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	Умора	Умора	Умора

Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аланин аминотранс- фераза (АЛАТ) Повишена аспартат аминотранс- фераза (АСАТ) Повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) Повишена алкална фосфатаза в кръвта
--------------------	------------------------	---	---	---	---

^a Кърмачета/малки деца (28 дни до 23 месеца): съобщени са 5 реакции степен 4 на понижен брой неутрофили (неутропения) и 2 на повишена алкална фосфатаза в кръвта. Реакциите степен 3 включват 11 случая на понижен брой неутрофили (неутропения), 4 случая на повишена АЛАТ, по 3 случая на анемия, диария и повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото) и по 2 случая на повишена алкална фосфатаза в кръвта и повръщане, както и 1 случай на повишена АСАТ.

^b Деца (2 до 11 години): 1 съобщен случай степен 4 на понижен брой левкоцити, 9 съобщени случая степен 3 на понижен брой неутрофили (неутропения), 4 случая на повишено тегло (абнормно увеличаване на теглото), по 2 случая на повишена АЛАТ, анемия, диария и повръщане и по 1 случай на повишена АСАТ, нарушение на походката, парестезия и миалгия.

^b Юноши (12 до < 18 години): няма съобщени реакции степен 4. Има съобщения за реакции степен 3 - по 1 случай на повишена АЛАТ, повишена АСАТ, умора, нарушение на походката и мускулна слабост.

Описание на избрани нежелани реакции

Неврологични реакции

В общата база данни за безопасност (N=361) наблюдаваната максимална степен на неврологична нежелана реакция е степен 3 или 4, наблюдавана при 10 (3 %) пациенти, и включва нарушение на походката (4 пациенти, 1 %), замаяност (3 пациенти, < 1 %) и парестезия (3 пациенти, < 1 %). Общата честота е 20 % за замаяност, 7 % за парестезия и 5 % за нарушение на походката. Неврологичните реакции, водещи до модификация на дозата или прекратяване на приема, включват замаяност (1 %), нарушение на походката (< 1 %) и парестезия (< 1 %). Един пациент е спрял окончателно лечението поради нарушение на походката степен 3. Във всички случаи, с изключение на един, пациентите с данни за антитуморна активност, при които се е наложило намаляване на дозата, са били способни да продължат приема при намалена доза и/или редуцирана схема (вж. точка 4.4).

Хепатотоксичност

Наблюдавани са отклонения в показателите на чернодробната функция, включително АЛАТ, АСАТ, АФ и билирубин, при пациенти, лекувани с VITRAKVI.

В общата база данни за безопасност (N=361) наблюдаваната максимална степен на повишение на трансаминазите е повишение на АЛАТ степен 4 при 7 пациенти (2 %) и повишение на АСАТ при 4 пациенти (1 %). Повишения на АЛАТ и АСАТ степен 3 има съответно при 26 (7 %) и 22 (6 %) от пациентите. Повечето повишения степен 3 са преходни, възникващи през първите три месеца от лечението и отшумяващи до степен 1 до месеци 3-4. Повишения на АЛАТ и АСАТ степен 2 са наблюдавани съответно при 37 (10 %) и 33 (9 %) от пациентите, а повишения на АЛАТ и АСАТ степен 1 са наблюдавани съответно при 173 (48 %) и 177 (49 %) от пациентите. Повишения на АЛАТ и АСАТ, водещи до модификации на дозата или прекратяване на приема, са възниквали съответно при 25 (7 %) пациенти и 21 (6 %) пациенти (вж. точка 4.4). Двама пациенти спират окончателно лечението, с 1 пациент поради повишения на АЛАТ степен 3 и повишения на АСАТ степен 3.

Има съобщения за случаи на хепатотоксичност с повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2, 3 или 4 по тежест и повишени нива на билирубина $\geq 2 \times$ ГГН. В някои случаи приемът на VITRAKVI е прекъснат и лечението е започнато отново при намалена доза, докато в други случаи лечението е спряно окончателно (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация за специални популации

Педиатрична популация

От 361 пациенти, лекувани с VITRAKVI, 135 (37 %) пациенти са на възраст от раждането до < 18 години (n=13 от раждането до < 3 месеца, n=4 ≥ 3 месеца до < 6 месеца, n=17 ≥ 6 месеца до < 12 месеца, n=9 ≥ 12 месеца до < 2 години, n=30 ≥ 2 години до < 6 години, n=37 ≥ 6 години до < 12 години, n=25 ≥ 12 години до < 18 години). Повечето нежелани реакции са степен 1 или 2 по тежест и са отшумели без модификация на дозата или прекратяване на приема на VITRAKVI. Нежеланите реакции с тежест степен 3 или 4 основно са наблюдавани по-често при пациенти < 6 годишна възраст. Те са съобщени при 77 % от пациентите от раждането до < 3 месеца и при 47 % от пациентите ≥ 3 месеца до < 6 години. Съобщава се, че намаленият брой на неутрофилите е довел до прекратяване на лечението с проучваното лекарство, промяна на дозата и отлагане на дозата.

Старческа възраст

От 361 пациенти в общата популация за безопасност, които са получавали VITRAKVI, 69 (19 %) пациенти са на възраст 65 години или повече, а 22 (6 %) пациенти са на възраст 75 години или повече. Профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) съответства на наблюдавания при по-млади пациенти. Нежеланата реакция замаяност (30 % спрямо 28 % при всички възрастни), анемия (36 % спрямо 28 % при всички възрастни), диария (25 % спрямо 23 % при всички възрастни), мускулна слабост (13 % спрямо 11 % при всички възрастни), понижен брой тромбоцити (12 % спрямо 6 % при всички възрастни), нарушение на походката (9 % спрямо 5 % при всички възрастни) и дисгеузия (9 % спрямо 6 % при всички възрастни) са по-чести при пациентите на възраст 65 години или повече.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит с предозиране с VITRAKVI. Симптомите на предозиране не са установени. В случай на предозиране, лекарите трябва да следват общи поддържащи мерки и да прилагат симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори. АТС код: L01EX12.

Механизъм на действие

Ларотректиниб е конкурентен на аденозинтрифосфат (АТФ) и селективен инхибитор на тропомиозин рецепторната киназа (TRK), който е специално разработен, за да се избегне действие върху не-таргетни кинази. Таргетът за ларотректиниб е фамилията TRK протеини, включително TRKA, TRKB и TRKC, които са кодирани съответно от *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* гени. При широк панел тестове с пречистени ензими, ларотректиниб инхибира TRKA, TRKB и TRKC със стойности на IC₅₀ между 5 и 11 nM. Единствената друга киназна активност е възникнала при 100-кратно по-високи концентрации. В *in vitro* и *in vivo* туморни модели

ларотректиниб е показал антитуморна активност в клетки с конститутивна активация на TRK протеини, възникваща вследствие на генна фузия, делеция на протеин регулаторен домейн или в клетки със свръхекспресия на TRK протеини.

Събитията на in frame генна фузия, получени в следствие на хромозомно реаранжиране на човешките гени *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* водят до образуване на онкогенни TRK фузионни протеини. Тези новополучени химерни онкогенни протеини се експресират аберантно, което задвижва конститутивната киназна активност, активирайки впоследствие следващите клетъчни сигнални пътища, участващи в клетъчната пролиферация и преживяемост, водейки до рак, позитивен за TRK-фузия.

Наблюдавани са мутации на придобита резистентност след прогресия по време на лечение с TRK инхибитори. Ларотректиниб има минимална активност в клетъчни линии с точкови мутации в TRKA киназния домейн, включително мутацията на клинично идентифицирана придобита резистентност, G595R. Точковите мутации в TRKC киназния домейн с клинично идентифицирана придобита резистентност към ларотректиниб включват G623R, G696A и F617L.

Молекулярните причини за първична резистентност към ларотректиниб не са известни. Поради това не е известно дали наличието на съпътстващ онкогенен драйвър в допълнение към генна фузия на *NTRK* влияе върху ефикасността на инхибирането на TRK. Измереното влияние на всяко от съпътстващите геномни изменения върху ефективността на ларотректиниб е представено по-долу (вж. Клинична ефикасност).

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При 36 здрави възрастни участници, получили единични дози в диапазон от 100 mg до 900 mg, VITRAKVI не е причинил удължаване на QT интервала в клинично значима степен. Дозата 200 mg съответства на пикова експозиция (C_{max}), подобна на наблюдаваната при ларотректиниб 100 mg два пъти дневно в стационарно състояние. Наблюдавано е скъсяване на QTcF при прием на VITRAKVI, с максимален среден ефект, наблюдаван между 3 и 24 часа след C_{max} , с геометрично средно намаление на QTcF от изходно ниво с -13,2 msec (диапазон -10 до -15,6 msec). Клиничната значимост на тази находка не е установена.

Клинична ефикасност

Общ преглед на проучванията

Ефикасността и безопасността на VITRAKVI са проучени в три многоцентрови, открити клинични проучвания с едно рамо при възрастни и педиатрични пациенти с рак (Таблица 5). Две проучвания все още продължават.

Пациенти със и без документирана генна фузия на *NTRK* са могли да участват в Проучване 1 и Проучване 3 („SCOUT“). Пациентите, включени в Проучване 2 („NAVIGATE“), е трябвало да имат рак, позитивен за TRK-фузия. Сборната група за първичен анализ на ефикасността включва 364 пациенти с рак, позитивен за TRK-фузия, включени в трите проучвания, които са с измеримо заболяване, оценено чрез критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST, версия 1.1), първичен тумор извън ЦНС, и са получили най-малко една доза ларотректиниб към юли 2024 г. От тези пациенти се е изисквало да са получавали предишна стандартна терапия, подходяща за вида на техния тумор и стадия на заболяването им, или които, по мнение на изследователя, е трябвало да бъдат подложени на радикална хирургична интервенция (например ампутация на крайник, лицева резекция или процедура, причиняваща парализа), или е било малко вероятно да понесат или да имат клинично значима полза от наличните стандартни терапии в условията на авансирало заболяване. Основните измерители на резултатите за ефикасност са били честота на обективен отговор (overall response rate, ORR) и продължителността на отговора (duration of response, DOR), както е определено от заслепена независима комисия за преглед (blinded independent review committee, BIRC).

В допълнение 60 пациенти с първични тумори на ЦНС и измеримо заболяване на изходно ниво са лекувани в Проучване 2 („NAVIGATE“) и в Проучване 3 („SCOUT“). Петдесет и седем от 60 пациенти с първични тумори на ЦНС са получавали предишно лечение за рак (хирургична интервенция, лъчетерапия и/или предишна системна терапия). Отговорите на туморите са оценени от изследователя чрез критериите на RANO или RECIST, версия 1.1.

Идентификацията на генни фузии на *NTRK* се основава на тъканни проби при молекулярните методи на тестване: секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS), използвано при 327 пациенти, полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR), използвана при 14 пациенти, флуоресцентна *in situ* хибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), използвана при 18 пациенти, и други методи на тестване (секвениране, Nanostring, секвениране на Sanger (Sanger Sequencing) или хромозомен микроарей (Chromosome Microarray)), използвани при 5 пациенти.

Таблица 5: Клинични проучвания, включени в анализите на ефикасността при солидни тумори и първични тумори на ЦНС

Име и дизайн на проучването и пациентска популация	Доза и лекарствена форма	Видове тумори, включени в анализа на ефикасността	n
Проучване 1 NCT02122913 - Открито проучване фаза 1 с повишаване на дозата и с разширение; за фазата на разширение са се изисквали тумори с генна фузия на <i>NTRK</i> - Възрастни пациенти (≥ 18 години) с авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i>	Дози до 200 mg един или два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	На щитовидната жлеза (n=4) На слюнчената жлеза (n=3) ГИСТ (n=2) ^a Мекотъканен сарком (n=2) НДРБД (n=1) ^{б, в} Неизвестен първичен рак (n=1)	13
Проучване 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 - Многонационално, открито проучване фаза 2 с туморна „кошница“ - Възрастни и педиатрични пациенти ≥ 12 години с авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i>	100 mg два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	НДРБД (n=29) ^{б, в} Мекотъканен сарком (n=28) На щитовидната жлеза (n=26) ^б На колона (n=25) На слюнчената жлеза (n=24) Първичен на ЦНС (n=19) Меланом (n=10) ^б На гърдата, несекреторен (n=10) ^б На панкреаса (n=7) На гърдата, секреторен (n=5) Холангиокарцином (n=4) ГИСТ (n=3) ^a На стомаха (n=3) На простатата (n=2) На апендикса, атипичен карциноиден рак на белия дроб, костен сарком, на маточната шийка, чернодробен ^г , дуоденален, на външния слухов канал ^б , езофагеален, ДРБД ^{б, г} , ректален, на тестисите ^б , на тимуса, неизвестен първичен рак, уротелиален, на матката (n=1 за всеки вид)	210
Проучване 3 „SCOUT“ NCT02637687 Многонационално, открито проучване фаза 1/2 с повишаване на дозата и с разширение; за разширената	Дози до 100 mg/m ² два пъти дневно (капсули от 25 mg, 100 mg или перорален разтвор 20 mg/ml)	Вроден фибросарком (n=49) Мекотъканен сарком (n=42) ^б Първичен на ЦНС (n=41) Конгенитален мезобластен нефром	141

кохорта във фаза 2 се е изисквало наличие на авансирани солидни тумори с генна фузия на <i>NTRK</i> , включително локално авансирал вроден фибросарком		(n=2) Костен сарком (n=2) На гърдата, секреторен, на маточната шийка, липофиброматоза, меланом, на щитовидната жлеза (n=1 за всеки вид)	
• Педиатрични пациенти на възраст от раждането до 21 години с авансирал рак или с първични тумори на ЦНС			
Общ брой пациенти (n)*			364

* състои се от 304 пациенти с оценка на туморен отговор от IRC и 60 пациенти с първични тумори на ЦНС (включително астроцитом, ганглиоглиом, глиобластом, глиом, глионевронални тумори, невронални и смесени невронални-глиални тумори, олигодендроглиом и примитивен невроектодермален тумор, неопределен) с оценка на туморен отговор от изследователя

^a ГИСТ: гастроинтестинален стромален тумор

^b мозъчни метастази са наблюдавани при някои пациенти при следните видове тумори: на белия дроб (НДРБД, ДРБД), на щитовидната жлеза, меланом, на гърдата (несекреторен), на външния слухов канал, мекотъканен сарком и на тестисите

^b НДРБД: недребноклетъчен рак на белия дроб

^c ДРБД: дребноклетъчен рак на белия дроб

^d хепатоцелуларен карцином

Характеристиките на изходно ниво за сборната група от 304 пациенти със солидни тумори с генна фузия на *NTRK* са следните: медиана на възрастта 44,5 години (диапазон 0-90 години); 33 % на възраст < 18 години и 67 % ≥ 18 години; 55 % от европейската раса и 47 % от мъжки пол; и ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) или 3 (2 %). Деветдесет и един процента от пациентите са получавали предишно лечение за рак, дефинирано като хирургична интервенция, лъчетерапия или системна терапия. 72 % от тях са получавали предишна системна терапия с медиана 1 проведена схема на предишна системна терапия. Двадесет и осем процента от всички пациенти не са получавали предишна системна терапия. От тези 304 пациенти най-често представените видове тумори са мекотъканен сарком (24 %), вроден фибросарком (16 %), рак на белия дроб (11 %), рак на щитовидната жлеза (10 %), тумор на слюнчената жлеза (9 %) и рак на колона (8 %).

Характеристиките на изходно ниво за 60 пациенти с първични тумори на ЦНС с генна фузия на *NTRK*, оценени от изследователя, са следните: медиана на възрастта 9,1 години (диапазон 0-79 години); 43 пациенти < 18 години и 17 пациенти ≥ 18 години, 39 пациенти от европейската раса и 28 пациенти от мъжки пол; и ECOG PS 0-1 (52 пациенти) или 2 (5 пациенти). Петдесет и седем (95 %) пациенти са получавали предишно лечение за рак, дефинирано като хирургична интервенция, лъчетерапия или системна терапия. Медианата е била 1 проведена схема на предишна системна терапия.

Резултати за ефикасност

Сборните резултати за ефикасност за общата честота на отговор, продължителността на отговора и времето до първи отговор в популацията за първичен анализ (n=304) и с добавяне *post hoc* на първични тумори на ЦНС (n=60), което води до сборната популация (n=364), са представени в Таблица 6 и Таблица 7.

Таблица 6: Сборни резултати за ефикасност при солидни тумори включващи и изключващи първични тумори на ЦНС

Показател за ефикасност	Анализ при солидни тумори с изключение на първични тумори на ЦНС (n=304) ^a	Анализ при солидни тумори включително първични тумори на ЦНС (n=364) ^{a, б}
Обща честота на отговор (ORR) % (n) [95 % CI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Пълен отговор (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Патологичен пълен отговор ^в	7 % (20)	5 % (20)
Частичен отговор (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Време до първия отговор (медиана, месеци) [диапазон]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Продължителност на отговора (медиана, месеци) [диапазон]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% с продължителност ≥ 12 месеца	80 %	79 %
% с продължителност ≥ 24 месеца	66 %	65 %
% с продължителност ≥ 36 месеца	57 %	54 %
% с продължителност ≥ 48 месеца	48 %	47 %

+ обозначава продължаващо

^a Анализ на независима комисия за преглед в съответствие с RECIST v1.1 за солидни тумори, с изключение на първични тумори на ЦНС (304 пациенти).

^б Оценени чрез използване на критериите на RANO или RECIST v1.1 за първични тумори на ЦНС (60 пациенти).

^в Патологичен CR е CR, постигнат при пациенти, които са били лекувани с ларотректиниб и след това са били подложени на хирургическа резекция при липса на жизнени туморни клетки и отрицателни граници при постхирургическата патологична оценка. Прехирургическият най-добър отговор на тези пациенти е прекласифициран като патологичен CR след операция според RECIST v.1.1.

Таблица 7: Обща честота на отговор и продължителност на отговора по вид тумор*

Вид тумор	Пациенти (n=364)	ORR ^a		DOR			Диапазон (месеци)
		%	95% CI	месеци			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Мекотъканен сарком	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Първичен на ЦНС	60	35 %	23 %, 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Вроден фибросарком	49	94 %	83 %, 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
На белия дроб	32	69 %	50 %, 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
На щитовидната жлеза	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
На слюнчената жлеза	27	85 %	66 %, 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
На колона	25	48 %	28 %, 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
На гърдата	16						
Несекреторен ^b	10	30 %	7 %; 650 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Секреторен ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Меланом	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
На панкреаса	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Гастроинтестинален стромален тумор	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Костен сарком	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Конгенитален мезобластен нефром	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
На маточната шийка	2	50 %	1 %, 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Неизвестен първичен рак	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
На външния слухов канал	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Липофиброматоза	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: (duration of response) продължителност на отговора

NE: не подлежи на оценка

NR: (not reached) не е достигнат

* липсват данни за следните видове тумори: холангиокарцином (n=4); на стомаха (n=3); на простатата (n=2); на апендикса, на черния дроб, дуоденален, езофагеален, ректален, на тестисите, на тимуса, уротелиален, на матката (n=1 за всеки вид)

+ обозначава продължаващ отговор

^a оценена съгласно анализ на независима комисия за преглед в съответствие с RECIST v1.1 за всички видове тумори освен пациентите с първичен тумор на ЦНС, които са оценени като са използвани критериите на RANO или RECIST v1.1

^b при 2 пълни, 2 частични отговора

^b при 1 пълен, 2 частични отговора

Поради рядкостта на рак, позитивен за TRK-фузия, са изследвани пациенти с множество видове тумори, с ограничен брой пациенти при някои видове тумори, което води до несигурност при оценката на ORR по вид тумор. ORR в общата популация може да не отразява очаквания отговор при определен вид тумор.

В субпопулацията от възрастни пациенти (n=222), ORR е 51 %. В педиатричната субпопулация (n=142) ORR е 74 %.

При 257 пациенти с широко молекулярно охарактеризиране преди лечението с ларотректиниб, ORR при 120 пациенти, които имат други геномни изменения в допълнение към генна фузия на *NTRK*, е 53 %, а при 137 пациенти без други геномни изменения ORR е 68 %.

Сборна група за първичен анализ

Сборната група за първичен анализ е съставена от 304 пациенти и не включва първични тумори на ЦНС. Медианата на времето на лечение преди прогресия на заболяването е 15,9 месеца

(диапазон: 0,1 до 99,4 месеца) въз основа на датата на заключване на базата данни – юли 2024 година. Петдесет и пет процента от пациентите са получавали VITRAKVI за 12 месеца или повече, 37 % са получавали VITRAKVI 24 месеца или повече и 28 % са получавали VITRAKVI 36 месеца или повече. Проследяването продължава към момента на анализа при 27 % от пациентите.

Към момента на анализа медианата на продължителност на отговора е 43,3 месеца (диапазон: 0,0+ до 84,7+), 80 % [95% CI: 74, 86] от пациентите имат отговор, продължил 12 месеца или повече, 66 % [95% CI: 59, 74] от пациентите имат отговор, продължил 24 месеца или повече и 57 % [95 % CI: 49, 64] от пациентите имат отговор, продължил 36 месеца или повече.

Осемдесет и три процента (83 %) [95 % CI: 79, 88] от лекуваните пациенти са били живи една година след началото на терапията, 73 % [95 % CI: 68, 78] две години след началото на терапията и 68 % [95 % CI: 63, 74] три години след началото на терапията, като медианата на общата преживяемост все още не е достигната. Медианата на преживяемостта без прогресия е 28,0 месеца към момента на анализа, като честотата на преживяемостта без прогресия е 63 % [95% CI: 57, 69] след 1 година, 54 % [95% CI: 48, 60] след 2 години и 44 % [95 % CI: 38, 50] след 3 години.

Медианата на промяната в размера на тумора в сборната група за първичен анализ е намаление със 66 %.

Пациенти с първични тумори на ЦНС

Към датата на заключване на базата данни, от 60 пациенти с първични тумори на ЦНС, потвърден отговор е наблюдаван при 21 пациенти (35 %), като 5-има от тези 60 пациенти (8 %) са пълни респондери и 16 пациенти (27 %) са частични респондери. Други 24 пациенти (40 %) са със стабилизирано заболяване. 13 пациенти (22 %) са с прогресия на заболяването. Към датата на заключване на базата данни, продължителността на провежданото лечение е 1,2 до 67,3 месеца и лечението продължава при 20 от 60 пациенти, като всички те получават лечение след прогресия.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти с рак, при които са прилагани капсули VITRAKVI, пикови плазмени нива (C_{max}) на ларотректиниб се постигат приблизително 1 час след прием на доза. Полуживотът ($t_{1/2}$) е приблизително 3 часа, а стационарно състояние се достига в рамките на 8 дни със системно кумулиране 1,6 пъти. При препоръчителната доза 100 mg, приемана два пъти дневно, средната аритметична стойност на C_{max} в стационарно състояние ($\pm$ стандартно отклонение) и AUC за 24 часа при възрастни са съответно 914 ± 445 ng/ml и $5\,410 \pm 3\,813$ ng*h/ml. *In vitro* проучванията показват, че ларотректиниб не е субстрат нито на OATP1B1, нито на OATP1B3.

In vitro проучванията показват, че ларотректиниб не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 при клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези CYP.

In vitro проучванията показват, че ларотректиниб не инхибира транспортерите BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 и MATE2-K при клинично значими концентрации и е малко вероятно да повлияе клирънса на субстратите на тези транспортери.

Абсорбция

VITRAKVI се предлага под формата на капсули и перорален разтвор.

Средната абсолютна бионаличност на ларотректиниб е 34 % (диапазон: 32 % до 37 %) след единична перорална доза 100 mg. При здрави възрастни участници AUC на ларотректиниб под формата на перорален разтвор е подобна на тази на капсулите, а C_{max} е по-висока с 36 % при лекарствената форма перорален разтвор.

C_{max} на ларотректиниб е намалена с приблизително 35 % и няма ефект върху AUC при здрави участници, получили VITRAKVI след храна с високо съдържание на мазнини и калории в сравнение с C_{max} и AUC след приложение сутрин на гладно.

Ефект на средства, повишаващи рН на стомаха, върху ларотректиниб

Разтворимостта на ларотректиниб зависи от рН. *In vitro* проучванията показват, че в течности с обем, съответстващ на този в стомашно-чревния (СЧ) тракт, ларотректиниб е напълно разтворим в целия диапазон на рН на СЧ тракт. Поради това е малко вероятно ларотректиниб да бъде повлиян от средства, променящи рН.

Разпределение

Средният обем на разпределение на ларотректиниб при здрави възрастни участници е 48 l след интравенозно приложение на i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg. Свързването на ларотректиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е приблизително 70 % и не зависи от концентрацията на лекарството. Съотношението кръв/плазма е приблизително 0,9.

Биотрансформация

In vitro ларотректиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A4/5. След перорално приложение на единична доза 100 mg радиоизотопно маркиран ларотректиниб при здрави възрастни участници, непромененият ларотректиниб (19 %) и О-глюкуронид, който се образува след загубата на хидроксипиролидинурейната част (26 %), са основните циркулиращи, радиоизотопно маркирани вещества, свързани с лекарството.

Елиминиране

Полуживотът на ларотректиниб в плазмата на пациенти с рак, при които се прилага 100 mg VITRAKVI два пъти дневно, е приблизително 3 часа. Средният клирънс (CL) на ларотректиниб е приблизително 34 l/h след интравенозно приложение на i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg VITRAKVI.

Екскреция

След перорално приложение на 100 mg радиоизотопно маркиран ларотректиниб при здрави възрастни участници, 58 % от приложената радиоактивност се възстановява в изпражненията, а 39 % се възстановява в урината, а когато се приложи доза i.v. микротракер заедно с перорална доза 100 mg ларотректиниб, 35 % от приложената радиоактивност се възстановява в изпражненията и 53 % се възстановява в урината. Фракцията, екскретирана като непроменено лекарство в урината, е 29 % след доза интравенозен микротракер, показвайки директна ренална екскреция, отговаряща на 29 % от общия клирънс.

Линейност/нелинейност

Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на ларотректиниб след единична доза при здрави възрастни участници са пропорционални на дозата до 400 mg и малко по-големи от пропорционални при дози от 600 до 900 mg.

Специални популации

Педиатрична популация

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи експозицията ($C_{\max}$ и AUC) при педиатрични пациенти при препоръчителната доза 100 mg/m^2 с максимален прием 100 mg два пъти дневно е по-висока при възрастни (на възраст ≥ 18 години), приемащи дозата от 100 mg два пъти дневно (вж. Таблица 8).

Данните, дефиниращи експозицията при малки деца (на възраст от 1 месец до <2 години) при препоръчителната, доза са ограничени ($n=46$).

Таблица 8: Експозиция ($C_{\max}$ и AUC^a) при пациенти по възрастова група при препоръчителната доза 100 mg/m^2 с максимален прием 100 mg два пъти дневно

Възрастова група	n=438 ^b	Разлика в пъти в сравнение с пациенти ≥ 18 годишна възраст ^b	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 до < 3 месеца	12	3,2	4,5
3 до < 6 месеца	4	3,0	3,2
6 до < 12 месеца	19	2,1	1,7
1 до < 2 години	11	1,6	1,1
2 до < 6 години	37	1,6	1,1
6 до < 12 години	38	1,3	1,2
12 до < 18 години	32	0,9	0,8
≥ 18 години	285	1,0	1,0

^a площ под кривата плазмена концентрация-време в стационарно състояние

^b брой пациенти от дата на заключване на данните 23 септември 2024 г.

^b разлика в пъти е отношението между посочената възрастова група и групата ≥ 18 години. Разлика в пъти 1 се равнява на липса на разлика

Симулациите показват, че доза 50 mg/m^2 два пъти дневно при пациенти на възраст под 3 месеца води до експозиции, сравними с тези при пациенти на възраст от 3 месеца до под 2 години при доза 100 mg/m^2 два пъти дневно, без показателите за експозиция ($C_{\max}$, AUC, C_{trough}) да падат под симулираната експозиция при пациенти на възраст от 3 месеца до под 2 години. Липсват клинични данни за доза 50 mg/m^2 два пъти дневно при пациенти на възраст под 3 месеца.

Старческа възраст

Няма клинично значима разлика в експозицията на ларотректиниб при пациенти > 65 години в сравнение с експозицията при по-млади пациенти (< 65 години).

Пациенти с чернодробно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при участници с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) и тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане, както и при здрави възрастни участници с нормална чернодробна функция, съответстващи по възраст, индекс на телесна маса и пол, като контролна група. Всички участници са получили единична доза 100 mg ларотректиниб. Повишение на AUC_{0-inf} на ларотректиниб е наблюдавано при участници с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане - съответно 1,3, 2 и 3,2 пъти, спрямо тези с нормална чернодробна функция. Наблюдавано е леко повишение на $C_{\max}$, съответно 1,1, 1,1 и 1,5 пъти.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при участници с бъбречно заболяване в терминален стадий, изискващо диализа, както и при здрави възрастни участници с нормална бъбречна функция, съответстващи по възраст, индекс на телесна маса и пол, като контролна група. Всички участници са получили единична доза 100 mg ларотректиниб. Повишение на $C_{\max}$ и AUC_{0-inf} на ларотректиниб, съответно 1,25 и 1,46 пъти, е наблюдавано при участниците с бъбречно увреждане, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

Други специални популации

Полът и расата не повлияват системната експозиция на ларотректиниб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Системната токсичност е оценена в проучвания с ежедневно перорално приложение за период до 3 месеца при плъхове и маймуни. Дозолимитраци кожни лезии са наблюдавани само при плъхове и са били основната причина за смъртност и морбидност. Кожни лезии не са наблюдавани при маймуни.

Клинични признаци на стомашно-чревна токсичност са дозолимитиращи при маймуни. При плъхове е наблюдавана тежка токсичност (STD10) при дози, съответстващи на 1 до 2 пъти AUC при хора при препоръчителната клинична доза. Не е наблюдавана значима системна токсичност при маймуни при дози, които отговарят на > 10 пъти AUC при хора при препоръчителната клинична доза.

Ембриотоксичност/тератогенност

Ларотректиниб не е тератогенен и ембриотоксичен, когато се прилага ежедневно в периода на органогенезата при бременни плъхове и зайци при токсични за майката дози, т.е. съответстващи на 32 пъти (при плъхове) и 16 пъти (при зайци) AUC при хора при препоръчителната клинична доза. Ларотректиниб преминава през плацентата и при двата вида.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ларотректиниб. В 3-месечни проучвания за токсичност ларотректиниб не е имал хистологичен ефект върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и маймуни при най-високите изследвани дози, съответстващи на приблизително 7 пъти (при мъжки плъхове) и 10 пъти (при мъжки маймуни) AUC при хора при препоръчителната клинична доза. В допълнение ларотректиниб не е имал ефект върху сперматогенезата при плъхове.

В едно 1-месечно проучване с многократно прилагани дози при плъхове са наблюдавани по-малко жълти тела, повишена честота на анеструс и понижено тегло на матката с атрофия на матката, като тези ефекти са били обратими. Не са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи в 3-месечни проучвания за токсичност при плъхове и маймуни при дози, съответстващи на приблизително 3 пъти (при женски плъхове) и 17 пъти (при женски маймуни) AUC при хора при препоръчителната клинична доза.

Ларотректиниб е прилаган при ювенилни плъхове от постнатален ден (PND) 7 до 70. Смъртност преди отбиване (преди PND 21) е наблюдавана при високото дозово ниво, съответстващо на 2,5 до 4 пъти AUC при препоръчителната доза. Ефекти върху растежа и нервната система са наблюдавани при 0,5 до 4 пъти AUC при препоръчителната доза. Наддаването на телесно тегло е намалено при мъжките и женските малки преди отбиване като се увеличава след отбиване при женските малки в края на експозицията, докато при мъжките малки намалено наддаване на тегло е наблюдавано и след отбиване, без възстановяване. Забавянето на растежа при мъжките малки е свързано със закъсняло полово съзряване. Ефектите върху нервната система (т.е. изменена функционалност на задни крайници и, с голяма вероятност, увеличено затваряне на клепачите) са показали частично възстановяване. Има съобщения и за понижение на процента на забременяване при високото дозово ниво, въпреки нормалната копулация.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ларотректиниб.

Ларотректиниб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и при *in vitro* тестове за мутагенност при бозайници. Ларотректиниб дава отрицателен резултат при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки при максималната поносима доза 500 mg/kg.

Фармакологични проучвания за безопасност

Безопасността на ларотректиниб е оценена в няколко *in vitro* и *in vivo* проучвания, при които са оценявани ефектите върху сърдечно-съдовата система, ЦНС, дихателната система и стомашно-чревната система при различни видове. Ларотректиниб не е имал нежелан ефект върху хемодинамичните показатели и ЕКГ интервалите в получени телеметрични данни от маймуни при експозиции (C_{max}), които са приблизително 6 пъти терапевтичните експозиции при хора. Ларотректиниб не е довел до невроповеденчески промени при възрастни животни (плъхове, мишки, дългоопашати макаци) при експозиция (C_{max}) най-малко 7 пъти по-високи от експозицията при хора. Ларотректиниб не е имал ефект върху дихателната функция при плъхове при експозиции (C_{max}) най-малко 8 пъти терапевтичната експозиция при хора. При плъхове ларотректиниб е ускорил чревния пасаж и е увеличил стомашната секреция и киселинност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пречистена вода
Хидроксипропилбетадекс 0.69
Сукралоза (Е 955)
Натриев цитрат (Е 331)
Натриев бензоат (Е 211)
Аромат на ягода
Лимонена киселина (Е 330)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След първоначално отваряне: 10 дни.
Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
Да не се замразява.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) със защитена от деца капачка на винт от полипропилен (PP).

Всяка картонена опаковка съдържа две бутилки, всяка съдържаща 50 ml перорален разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба

Спринцовка за перорални форми

- Използвайте подходяща спринцовка за перорални форми с „СЕ“ маркировка и адаптер за бутилка (с диаметър 28 mm), ако е приложимо.
 - За обеми, по-малки от 1 ml използвайте спринцовка за перорални форми от 1 ml, градуирана през 0,1 ml.
 - За обеми от 1 ml или повече използвайте спринцовка за перорални форми от 5 ml, градуирана през 0,2 ml.
- Отворете бутилката: натиснете капачката на бутилката и я завъртете в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Поставете адаптера за бутилка в гърлото на бутилката и се уверете, че е добре закрепен.
- Вземете спринцовката за перорални форми и се уверете, че буталото е натиснато докрай. Поставете спринцовката за перорални форми в отвора на адаптера. Обърнете бутилката с гърлото надолу.
- Напълнете спринцовката за перорални форми с малко количество от разтвора, като изтеглите буталото надолу, след това натиснете буталото нагоре, за да отстраните всички мехурчета.
- Изтеглете буталото надолу до градуираното обозначение, равно на предписаното количество в ml.
- Обърнете бутилката с гърлото нагоре и извадете спринцовката за перорални форми от адаптера за бутилка.
- Бавно натиснете буталото, като насочвате течността към вътрешната страна на бузата, за да дадете възможност за естествено преглъщане.
- Затворете бутилката с оригиналната капачка на бутилката (като оставите адаптера на място).

Назогастрална сонда за хранене

- Използвайте подходяща назогастрална сонда за хранене. Външният диаметър на назогастралната сонда за хранене трябва да се избере въз основа на характеристиките на пациента. Обичайният диаметър на сондите, дължина на сондите и изведеният обем за пълнене са представени в Таблица 9.
- Храненето трябва да се спре и сондата да се промие най-малко с 10 ml вода.
ЗАБЕЛЕЖКА: Вижте изключенията за новородени и пациенти с ограничения по отношение на течностите в подточката по-долу.
- Трябва да се използва подходяща спринцовка за приложение на VITRAKVI в назогастралната сонда за хранене.
Сондата трябва отново да се промие най-малко с 10 ml вода, за да се гарантира, че VITRAKVI е доставен, и да се почисти сондата.
За новородени и деца с ограничения по отношение на течностите може да се налага обем за промиване 0,5 до 1 ml или промиване с въздух, за да се достави VITRAKVI.
- Подновете храненето.

Таблица 9: Препоръчителни размери на сондата по възрастови групи

Пациент	Диаметър на сондата за стандартни храни	Диаметър на сондата за храни с висока плътност	Дължина на сондата (cm)	Обем за пълнене на сондата (ml)
Новородени	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Деца	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Възрастни	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml перорален разтвор

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2019 г.
Дата на последно подновяване: 18 юли 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За по-нататъшното проучване на хроничната токсичност и ефектите на ларотректиниб върху развитието при педиатрични пациенти, като се обърне по-специално внимание на неврологичното развитие, включително когнитивната функция, ПРУ трябва да представи окончателния доклад от проучването LOXO-TRK-15003 (SCOUT), включително данни от 5-годишно проследяване.	31 март 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 25 mg твърди капсули
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 25 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се поглъщат цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VITRAKVI 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 25 mg **твърди** капсули
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 25 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъщат цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 100 mg твърди капсули
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 100 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да се поглъщат цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VITRAKVI 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 100 mg **твърди** капсули
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 100 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се поглъщат цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 20 mg/ml перорален разтвор
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 20 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: Е 211. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 x 50 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 10 дни след отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VITRAKVI 20 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VITRAKVI 20 mg/ml перорален разтвор
ларотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа ларотректинибов сулфат, еквивалентен на 20 mg ларотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: Е 211. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 10 дни след отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1385/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

VITRAKVI 25 mg твърди капсули VITRAKVI 100 mg твърди капсули ларотректиниб (larotrectinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Тази листовка е написана като се предполага, че се чете от лицето, приемащо лекарството. Ако давате това лекарство на Вашето дете, моля, заменете „Вие“ с „Вашето дете“ в цялата листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява VITRAKVI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VITRAKVI
3. Как да приемате VITRAKVI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате VITRAKVI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява VITRAKVI и за какво се използва

За какво се използва VITRAKVI

VITRAKVI съдържа активното вещество ларотректиниб.

То се използва при възрастни, юноши и деца за лечение на солидни тумори (рак) в различни части на тялото, които се причиняват от промяна в гена на NTRK (невротрофична рецепторна тирозинкиназа).

VITRAKVI се използва само когато

- тези тумори са прогресирали или са се разпространили до други части на тялото, или ако има вероятност хирургична интервенция за отстраняване на рака да причини тежки усложнения, **и**
- няма други задоволителни възможности за лечение.

Преди да Ви се даде VITRAKVI, Вашият лекар ще направи изследване, за да провери дали Вие имате промяната в гена на NTRK.

Как действа VITRAKVI

При пациенти, чиито рак се дължи на променен ген на NTRK, промяната в гена кара организма да произвежда необичаен протеин, наречен TRK фузионен протеин, който може да доведе до неконтролиран растеж на клетките и рак. VITRAKVI блокира действието на TRK фузионния протеин и така може да забави или да спре растежа на рака. Той може да помогне и за свиване на рака.

Ако имате някакви въпроси за това как действа VITRAKVI или защо Ви е предписан, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VITRAKVI

Не приемайте VITRAKVI

- ако сте алергични към ларотректиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Изследвания и прегледи

VITRAKVI може да увеличи количеството на чернодробните ензими АЛАТ и АСАТ и на билирубин в кръвта Ви. Вашият лекар ще прави кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да провери нивото на АЛАТ, АСАТ и билирубин и да провери доколко добре работи черният Ви дроб.

Други лекарства и VITRAKVI

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Причината за това е, че някои лекарства може да повлияят начина, по който VITRAKVI действа, или VITRAKVI може да повлияе начина на действие на други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на гъбични или бактериални инфекции, наречени итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин
- лекарство, използвано за лечение на синдром на Къшинг, наречено кетоконазол
- лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ, наречени атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, рифабутин, ефавиренц
- лекарство, използвано за лечение на депресия, наречено нефазодон
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, наречени фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал
- билково лекарство, използвано за лечение на депресия, наречено жълт кантарион
- лекарство, използвано за лечение на туберкулоза, наречено рифампицин
- лекарство, използвано за облекчение на силна болка, наречено алфентанил
- лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърляне на органи след органна трансплантация, наречени циклоспорин, сиролимус, такролимус
- лекарство, използвано за лечение на нарушен сърдечен ритъм, наречено хинидин
- лекарства, използвани за лечение на мигрена, наречени дихидроерготамин, ерготамин
- лекарство, използвано за лечение на дълготрайна болка, наречено фентанил
- лекарство, използвано за контролиране на неволеви движения или звуци, наречено пимозид
- лекарство, което помага за отказване от тютюнопушене, наречено бупропион
- лекарства за понижаване нивата на кръвна захар, наречени репаглинид, толбутамид
- лекарство, което предотвратява образуването на кръвни съсиреци, наречено варфарин
- лекарство, използвано за намаляване количеството на киселината, образувана в стомаха, наречено омепразол
- лекарство, използвано за подпомагане контрола на високо кръвно налягане, наречено валсартан
- група лекарства, използвани за подпомагане понижаването на холестерола, наречени статини

- хормонални лекарства, използвани за контрацепция, вижте раздел „Контрацепция - при мъже и жени“ по-долу.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Прием на VITRAKVI с храна и напитки

Не яжте грейпфрут и не пийте сок от грейпфрут, докато приемате VITRAKVI. Причината за това е, че той може да повиши количеството на VITRAKVI в организма Ви.

Бременност и кърмене

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате VITRAKVI по време на бременност, тъй като ефектът на VITRAKVI върху плода не е известен.

Кърмене

Не кърмете, докато вземате това лекарство, както и 3 дни след последната доза. Причината за това е, че не е известно дали VITRAKVI преминава в кърмата.

Контрацепция - при мъже и жени

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате това лекарство.

Ако можете да забременеете, Вашият лекар трябва да направи тест за бременност преди да започнете лечение.

Трябва да използвате ефективни методи на контрацепция, докато приемате VITRAKVI и най-малко един месец след последната доза, ако

- можете да забременеете. Ако използвате хормонални контрацептиви, трябва да използвате и бариерен метод, като презерватив.
- имате сексуален контакт с жена, която може да забременее.

Попитайте Вашия лекар за най-добрия метод на контрацепция за Вас.

Шофиране, колоездене и работа с машини

VITRAKVI може да Ви накара да се чувствате замаяни или уморени. Ако това се случи, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини.

3. Как да приемате VITRAKVI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко от лекарството да приемате

Възрастни (на възраст над 18 години)

- Препоръчителната доза VITRAKVI е 100 mg (1 капсула от 100 mg или 4 капсули от 25 mg) два пъти дневно.
- Вашият лекар ще преразглежда дозата Ви и ще я променя, ако е необходимо.

Деца и юноши

- Лекарят на Вашето дете ще прецени правилната доза за детето Ви въз основа на неговите ръст и тегло.
- Максималната препоръчителна доза е 100 mg (1 капсула от 100 mg или 4 капсули от 25 mg), два пъти дневно.
- Лекарят на Вашето дете ще преразглежда дозата и ще я променя, ако е необходимо.

Предлага се перорален разтвор VITRAKVI за пациенти, които не могат да поглъщат капсулите.

Как да приемате това лекарство

- VITRAKVI може да се приема със или без храна.
- Не яжте грейпфрут и не пийте сок от грейпфрут, докато приемате това лекарство. Погълчайте капсулите VITRAKVI цели с чаша вода. Не отваряйте, не дъвчете и не чупете капсулата, тъй като тя има много горчив вкус.

Ако сте приели повече от необходимата доза VITRAKVI

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, или веднага отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете VITRAKVI

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, или ако повърнете след прием на това лекарство. Вземете следващата си доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на VITRAKVI

Не спирайте да вземате това лекарство, без да говорите с Вашия лекар преди това. Важно е да приемате VITRAKVI толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Ако не можете да приемате лекарството, както е предписано от Вашия лекар, говорете веднага с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните **сериозни нежелани реакции**:

- чувство на замаяност (много честа нежелана реакция, може да засегне повече от 1 на 10 души), мравучкане, усещане за изтръпване или парене в ръцете и ходилата, нарушение на походката (честа нежелана реакция, може да засегне до 1 на 10 души). Това може да са симптоми на **проблеми с нервната система**.

Вашият лекар може да реши на намали дозата, да прекъсне приема или да спре лечението.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- може да изглеждате бледи или да усещате сърцебиене, които може да са симптоми на нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- грипозни симптоми, включително висока температура, които може да са симптоми на нисък брой бели кръвни клетки („неутропения“, „левкопения“)
- гадене или повръщане
- диария
- запек
- болка в мускулите (миалгия)
- чувство на умора
- повишено количество на чернодробните ензими при кръвни изследвания
- увеличаване на телото.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- може по-лесно да се образуват синини по кожата Ви или по-лесно да получавате кръвене, което може да е симптом за понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)
- промяна във вкуса (дисгеузия)
- мускулна слабост
- повишено количество на алкалната фосфатаза при кръвни изследвания (много често при деца).

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват)

- може да получите комбинация от симптоми като умора, болка в горната дясна част на стомаха, загуба на апетит, гадене или повръщане, пожълтяване на кожата или очите, по-лесно образуване на синини или кръвене и тъмна урина. Това може да са симптоми за чернодробни проблеми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате VITRAKVI

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че капсулите изглеждат повредени.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа VITRAKVI

Активното вещество е ларотректиниб

Всяка капсула VITRAKVI 25 mg съдържа 25 mg ларотректиниб (като сулфат).

Всяка капсула VITRAKVI 100 mg съдържа 100 mg ларотректиниб (като сулфат).

Другите съставки са:

Състав на капсулата:

- Желатин
- Титанов диоксид (E 171)

Печатно мастило:

- Шеллак, избелен безвосъчен
- Индигокармин алуминиев лак (E 132)
- Титанов диоксид (E 171)
- Пропиленгликол (E 1520)
- Диметикон 1000

Как изглежда VITRAKVI и какво съдържа бутилката

- VITRAKVI 25 mg се доставя под формата на бели, непрозрачни, твърди желатинови капсули (18 mm дължина x 6 mm ширина) с кръста на BAYER и „25 mg“, отпечатани в синьо върху тялото на капсулата.

- VITRAKVI 100 mg се доставя под формата на бели, непрозрачни, твърди желатинови капсули (22 mm дължина x 7 mm ширина) с кръста на BAYER и „100 mg“, отпечатани в синьо върху тялото на капсулата.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 защитена от деца пластмасова бутилка, съдържаща 56 твърди желатинови капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
KaiserWilhelmAllee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

VITRAKVI 20 mg/ml перорален разтвор ларотректиниб (larotrectinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Тази листовка е написана като се предполага, че се чете от лицето, приемащо лекарството. Ако давате това лекарство на Вашето дете, моля, заменете „Вие“ с „Вашето дете“ в цялата листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява VITRAKVI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VITRAKVI
3. Как да приемате VITRAKVI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате VITRAKVI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява VITRAKVI и за какво се използва

За какво се използва VITRAKVI

VITRAKVI съдържа активното вещество ларотректиниб.

То се използва при възрастни, юноши и деца за лечение на солидни тумори (рак) в различни части на тялото, които се причиняват от промяна в гена на NTRK (невротрофична рецепторна тирозин киназа).

VITRAKVI се използва само когато

- тези тумори са прогресирали или са се разпространили до други части на тялото, или ако има вероятност хирургична интервенция за отстраняване на рака да причини тежки усложнения, **и**
- няма други задоволителни възможности за лечение.

Преди да Ви се даде VITRAKVI, Вашият лекар ще направи изследване, за да провери дали Вие имате промяната в гена на NTRK.

Как действа VITRAKVI

При пациенти, чиито рак се дължи на променен ген на NTRK, промяната в гена кара организма да произвежда необичаен протеин, наречен TRK фузионен протеин, който може да доведе до неконтролиран растеж на клетките и рак. VITRAKVI блокира действието на TRK фузионния протеин и така може да забави или да спре растежа на рака. Той може да помогне и за свиване на рака.

Ако имате някакви въпроси за това как действа VITRAKVI или защо Ви е предписан, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VITRAKVI

Не приемайте VITRAKVI

- ако сте алергични към ларотректиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Изследвания и прегледи

VITRAKVI може да увеличи количеството на чернодробните ензими АЛАТ и АСАТ и на билирубин в кръвта Ви. Вашият лекар ще прави кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да провери нивото на АЛАТ, АСАТ и билирубин и да провери доколко добре работи черният Ви дроб.

Други лекарства и VITRAKVI

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Причината за това е, че някои лекарства може да повлияят начина, по който VITRAKVI действа, или VITRAKVI може да повлияе начина на действие на други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на гъбични или бактериални инфекции, наречени итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин
- лекарство, използвано за лечение на синдром на Къшинг, наречено кетоконазол
- лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ, наречени атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, рифабутин, ефавиренц
- лекарство, използвано за лечение на депресия, наречено нефазодон
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, наречени фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал
- билково лекарство, използвано за лечение на депресия, наречено жълт кантарион
- лекарство, използвано за лечение на туберкулоза, наречено рифампицин
- лекарство, използвано за облекчение на силна болка, наречено алфентанил
- лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърляне на органи след органна трансплантация, наречени циклоспорин, сиролимус, такролимус
- лекарство, използвано за лечение на нарушен сърдечен ритъм, наречено хинидин
- лекарства, използвани за лечение на мигрена, наречени дихидроерготамин, ерготамин
- лекарство, използвано за лечение на дълготрайна болка, наречено фентанил
- лекарство, използвано за контролиране на неволеви движения или звуци, наречено пимозид
- лекарство, което помага за отказване от тютюнопушене, наречено бупропион
- лекарства за понижаване нивата на кръвна захар, наречени репаглинид, толбутамид
- лекарство, което предотвратява образуването на кръвни съсиреци, наречено варфарин
- лекарство, използвано за намаляване количеството на киселината, образувана в стомаха, наречено омепразол
- лекарство, използвано за подпомагане контрола на високо кръвно налягане, наречено валсартан
- група лекарства, използвани за подпомагане понижаването на холестерола, наречени статини

- хормонални лекарства, използвани за контрацепция, вижте раздел „Контрацепция - при мъже и жени“ по-долу.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Прием на VITRAKVI с храна и напитки

Не яжте грейпфрут и не пийте сок от грейпфрут, докато приемате VITRAKVI. Причината за това е, че той може да повиши количеството на VITRAKVI в организма Ви.

Бременност и кърмене

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Това е предпазна мярка, тъй като ефектът на VITRAKVI върху плода не е известен.

Кърмене

Не кърмете, докато вземате това лекарство, както и 3 дни след последната доза. Причината за това е, че не е известно дали VITRAKVI преминава в кърмата.

Контрацепция - при мъже и жени

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате това лекарство.

Ако можете да забременеете, Вашият лекар трябва да направи тест за бременност преди да започнете лечение.

Трябва да използвате ефективни методи на контрацепция, докато приемате VITRAKVI и най-малко един месец след последната доза, ако

- можете да забременеете. Ако използвате хормонални контрацептиви, трябва да използвате и бариерен метод, като презерватив.
- имате сексуален контакт с жена, която може да забременее.

Попитайте Вашия лекар за най-добрия метод на контрацепция за Вас.

Шофиране, колоездене и работа с машини

VITRAKVI може да Ви накара да се чувствате замаяни или уморени. Ако това се случи, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини.

VITRAKVI съдържа:

- 2 mg натриев бензоат в 1 ml.
- по-малко от 1 mmol натрий (или 23 mg) на 5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате VITRAKVI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко от лекарството да приемате

Възрастни (на възраст над 18 години)

- Препоръчителната доза VITRAKVI е 100 mg (5 ml) два пъти дневно.
- Вашият лекар ще преразглежда дозата Ви и ще я променя, ако е необходимо.

Деца и юноши

- Лекарят на Вашето дете ще определи правилната доза за детето Ви въз основа на неговите ръст и тегло.
- Максималната препоръчителна доза е 100 mg (5 ml) два пъти дневно.
- Лекарят на Вашето дете ще преразглежда дозата и ще я променя, ако е необходимо.

Как да приемате това лекарство

- VITRAKVI може да се приема със или без храна.
- Не яжте грейпфрут и не пийте сок от грейпфрут, докато приемате това лекарство.
- Заедно с това лекарство Ви е необходим адаптер за бутилка (с диаметър 28 mm) и спринцовка, която може да се използва за даване на лекарства през устата. Използвайте спринцовка от 1 ml с деления през 0,1 ml за дози, по-малки от 1 ml. Използвайте спринцовка от 5 ml с деления през 0,2 ml за дози от 1 ml или повече.
 - Натиснете капачката на бутилката и я завъртете по посока, обратна на часовниковата стрелка, за да отворите бутилката.
 - Поставете адаптера за бутилка в гърлото на бутилката и се уверете, че е добре закрепен.
 - Натиснете буталото докрай и след това поставете спринцовката в отвора на адаптера. Обърнете бутилката с гърлото надолу.
 - Напълнете спринцовката с малко количество разтвор, като изтеглите буталото надолу, след това натиснете буталото нагоре, за да отстраните всички големи мехурчета, които се намират в спринцовката.
 - Изтеглете буталото надолу до делението, равно на предписаната от Вашия лекар доза в ml.
 - Обърнете бутилката с гърлото нагоре и извадете спринцовката от адаптера.
 - Поставете спринцовката в устата, като я насочите към вътрешната страна на бузата – това ще Ви помогне да преглътнете лекарството по естествен начин. Бавно натиснете буталото.
 - Поставете капачката на бутилката и здраво я затворете – оставете адаптера в бутилката.

Ако се налага, VITRAKVI може да се прилага през назогастрална сонда. За подробности как се прави това, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза VITRAKVI

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, или веднага отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете VITRAKVI

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, или ако повърнете след прием на това лекарство. Вземете следващата си доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на VITRAKVI

Не спирайте да вземате това лекарство, без да говорите с Вашия лекар преди това. Важно е да приемате VITRAKVI толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Ако не можете да приемате лекарството, както е предписано от Вашия лекар, говорете веднага с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните **сериозни нежелани реакции**:

- чувство на замаяност (много честа нежелана реакция, може да засегне повече от 1 на 10 души), мравучкане, усещане за изтръпване или парене в ръцете и ходилата, нарушение на походката (честа нежелана реакция, може да засегне до 1 на 10 души). Това може да са симптоми на **проблеми с нервната система**.

Вашият лекар може да реши на намали дозата, да прекъсне приема или да спре лечението.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- може да изглеждате бледи или да усещате сърцебиене, които може да са симптоми на нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- грипоподобни симптоми, включително висока температура, които може да са симптоми на нисък брой бели кръвни клетки („неутропения“, „левкопения“)
- гадене или повръщане
- диария
- запек
- болка в мускулите (миалгия)
- чувство на умора
- повишено количество на чернодробните ензими при кръвни изследвания
- увеличаване на теглото.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- може по-лесно да се образуват синини по кожата Ви или по-лесно да получавате кръвене, което може да е симптом за понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)
- промяна във вкуса (дисгеузия)
- мускулна слабост
- повишено количество на алкалната фосфатаза при кръвни изследвания (много често при деца).

С неизвестна честота (не е известно колко често възникват)

- може да получите комбинация от симптоми като умора, болка в горната дясна част на стомаха, загуба на апетит, гадене или повръщане, пожълтяване на кожата или очите, по-лесно образуване на синини или кръвене и тъмна урина. Това може да са симптоми за чернодробни проблеми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате VITRAKVI

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
- Да не се замразява.
- Щом бутилката се отвори, трябва да използвате лекарството до 10 дни след отварянето.
- Не вземайте лекарството, ако бутилката или капачката на винт на бутилката изглежда повредена или изглежда е протекла.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа VITRAKVI

Активното вещество е ларотректиниб

Всеки ml перорален разтвор съдържа 20 mg ларотректиниб (като сулфат).

Другите съставки са:

- Пречистена вода
- Хидроксипропилбетадекс 0.69
- Сукралоза (Е 955)
- Натриев цитрат (Е 331)
- Натриев бензоат (Е 211)
- Аромат на ягода
- Лимонена киселина (Е 330)

Вижте „VITRAKVI съдържа:“ в точка 2 за повече информация.

Как изглежда VITRAKVI и какво съдържа бутилката

VITRAKVI е безцветен до жълт или оранжев или червен или кафеникав перорален разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа 2 защитени от деца стъклени бутилки, всяка съдържаща 50 ml перорален разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
KaiserWilhelmAllee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.