

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια
VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτρεκτινίμη που ισοδυναμεί με 25 mg λαροτρεκτινίμης.

VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτρεκτινίμη που ισοδυναμεί με 100 mg λαροτρεκτινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή, σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους 2 (18 mm μήκος x 6 mm πλάτος), που φέρουν μπλε εκτύπωση με τον σταυρό της BAYER και την ένδειξη «LARO 25 mg» στο σώμα του καψακίου.

VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια

Λευκά, αδιαφανή, σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους 0 (22 mm μήκος x 7 mm πλάτος), που φέρουν μπλε εκτύπωση με τον σταυρό της BAYER και την ένδειξη «LARO 100 mg» στο σώμα του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VITRAKVI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με συμπαγείς όγκους που παρουσιάζουν σύντηξη γονιδίων στην κίνηση νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης (*NTRK*),

- που έχουν νόσο η οποία είναι τοπικά προχωρημένη, μεταστατική ή όπου η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα, και
- που έχουν απουσία ικανοποιητικών θεραπευτικών επιλογών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το VITRAKVI θα πρέπει να ξεκινά από γιατρούς έμπειρους στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών.

Η παρουσία σύντηξης γονιδίων *NTRK* σε ένα δείγμα όγκου πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω επικυρωμένης δοκιμασίας πριν την έναρξη της θεραπείας με το VITRAKVI.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι 100 mg λαροτρεκτινίμπης δύο φορές την ημέρα, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία στους παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο εμβαδόν σωματικής επιφάνειας (BSA). Η συνιστώμενη δόση στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι 100 mg/m² λαροτρεκτινίμπης δύο φορές την ημέρα με μέγιστο τα 100 mg ανά δόση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού πάρει μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια πρόσθετη δόση για να αντισταθμίσει τον εμετό.

Τροποποίηση της δόσης

Για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2, η συνέχιση της χορήγησης μπορεί να είναι σκόπιμη, αν και συνιστάται στενή παρακολούθηση για να διασφαλιστεί ότι δεν επιδεινώνεται η τοξικότητα. Οι ασθενείς με Βαθμού 2 αυξήσεις στην ALT ή/και την AST πρέπει να παρακολουθούνται με διαδοχικές εργαστηριακές αξιολογήσεις κάθε μία έως δύο εβδομάδες μετά την παρατήρηση τοξικότητας Βαθμού 2 μέχρι να υποχωρήσει για να καθοριστεί εάν απαιτείται διακοπή ή μείωση της δόσης.

Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4:

- Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να βελτιωθεί σε σχέση με την τιμή κατά την έναρξη ή σε Βαθμού 1. Συνεχίστε στην επόμενη τροποποίηση της δόσης εάν η υποχώρηση συμβεί εντός 4 εβδομάδων.
- Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το VITRAKVI για τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το VITRAKVI για ανεπιθύμητες ενέργειες

Τροποποίηση της δόσης	Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με εμβαδόν σωματικής επιφάνειας τουλάχιστον 1,0 m ²	Παιδιατρικοί ασθενείς με εμβαδόν σωματικής επιφάνειας μικρότερο από 1,0 m ²
Πρώτη	75 mg δύο φορές την ημέρα	75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα
Δεύτερη	50 mg δύο φορές την ημέρα	50 mg/m ² δύο φορές την ημέρα
Τρίτη	100 mg μία φορά την ημέρα	25 mg/m ² δύο φορές την ημέρα ^a

^a Οι παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg/m² δύο φορές την ημέρα πρέπει να παραμείνουν σε αυτήν τη δόση ακόμα και αν το εμβαδόν σωματικής επιφάνειας καταστεί μεγαλύτερο από 1,0 m² κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέγιστη δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές την ημέρα στην τρίτη τροποποίηση της δόσης.

Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν το VITRAKVI μετά από τρεις τροποποιήσεις της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δόση έναρξης του VITRAKVI πρέπει να μειωθεί κατά 50% σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) έως σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 είναι απαραίτητη, η δόση του VITRAKVI πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Αφού ο αναστολέας έχει διακοπεί για 3 έως 5 ημιζωές αποβολής, το VITRAKVI πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που λαμβανόταν πριν την έναρξη του αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το VITRAKVI προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το VITRAKVI διατίθεται ως καψάκιο ή πόσιμο διάλυμα με ισοδύναμη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλάξιμα.

Ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευέται να καταπίνει το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Λόγω της πικρής γεύσης, το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται, να μασιέται ή να συνθλίβεται.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή, αλλά δεν πρέπει να λαμβάνονται με γκρέιπ-φρουτ ή χυμό γκρέιπ-φρουτ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αποτελεσματικότητα στους τύπους των όγκων

Η αποτελεσματικότητα του VITRAKVI έχει τεκμηριωθεί σε μονού σκέλους κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν έναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν σύντηξη γονιδίων *NTRK*. Έχουν δειχθεί ευνοϊκές επιδράσεις του VITRAKVI με βάση το συνολικό ρυθμό ανταπόκρισης και διάρκεια ανταπόκρισης σε έναν περιορισμένο αριθμό τύπου όγκων. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ποσοτικά διαφορετικό ανάλογα με τον τύπο του όγκου, καθώς επίσης και τις ταυτόχρονες γενετικές διαφοροποιήσεις (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους λόγους αυτούς, το VITRAKVI θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν επιλογές θεραπείας όπου έχει τεκμηριωθεί κλινικό όφελος, ή όπου τέτοιες επιλογές θεραπείας έχουν εξαντληθεί (δηλ. δεν υπάρχουν ικανοποιητικές επιλογές θεραπείας).

Νευρολογικές αντιδράσεις

Νευρολογικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης ζάλης, διαταραχής της βάρδισης και παραισθησίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Για την πλειονότητα των νευρολογικών αντιδράσεων, η έναρξη συνέβη εντός των πρώτων τριών μηνών θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής, μείωσης ή οριστικής διακοπής της χορήγησης του VITRAKVI, ανάλογα με τη βαρύτητα και την επιμονή αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Αύξηση της ALT και της AST αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT και της AST συνέβη τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων της ALT και της AST, πριν την πρώτη δόση και μηνιαία για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, στη συνέχεια περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με συχνότερους ελέγχους σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις των τρανσαμινασών. Διακόψτε προσωρινά ή οριστικά το VITRAKVI με βάση τη σοβαρότητα. Εάν διακοπεί προσωρινά, η δόση του VITRAKVI θα πρέπει να τροποποιηθεί όταν συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με επαγωγείς CYP3A4/P-gr

Αποφύγετε τη συγχορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς CYP3A4/P-gr με το VITRAKVI λόγω κινδύνου μειωμένης έκθεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω παίρνουν το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Οι άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης με μη έγκυο γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων παραγόντων στη λαροτρεκτινίμη

Επιδράσεις των αναστολέων του CYP3A, της P-gr και της BCRP στη λαροτρεκτινίμη

Η λαροτρεκτινίμη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του VITRAKVI με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, αναστολείς της P-gr και της BCRP (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη ή γκρέιπ-φρουτ) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λαροτρεκτινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με ιτρακοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας της P-gr και της BCRP) 200 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες αύξησε την C_{max} και την AUC της λαροτρεκτινίμης κατά 2,8 φορές και 4,3 φορές, αντίστοιχα.

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με μια εφάπαξ δόση 600 mg ριφαμπικίνης (αναστολέας της P-gr και της BCRP) αύξησε την C_{max} και την AUC της λαροτρεκτινίμης κατά 1,8 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα.

Επίδραση επαγωγέων του CYP3A και της P-gp στη λαοτροεκτινίμπη

Η συγχορήγηση του VITRAKVI με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A και της P-gp [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη ή υπερικό (St. John's wort)] μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λαοτροεκτινίμπης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με ριφαμπικίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και της P-gp) 600 mg δύο φορές την ημέρα για 11 ημέρες μείωσε την C_{max} και την AUC της λαοτροεκτινίμπης κατά 71% και 81%, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία διαθέσιμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός μέτριου επαγωγέα, αλλά αναμένεται μείωση στη λαοτροεκτινίμπη.

Επιδράσεις της λαοτροεκτινίμπης σε άλλους παράγοντες

Επίδραση της λαοτροεκτινίμπης σε υποστρώματα του CYP3A

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση VITRAKVI (100 mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες) αύξησε την C_{max} και την AUC της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης 1,7 φορές σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη μόνο, γεγονός που υποδεικνύει ότι η λαοτροεκτινίμπη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A.

Απαιτείται προσοχή με την ταυτόχρονη χρήση των υποστρωμάτων CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. αλφετανίλη, κικλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους ή τακρόλιμους) σε ασθενείς που παίρνουν VITRAKVI. Εάν απαιτείται η ταυτόχρονη χρήση αυτών των υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος σε ασθενείς που παίρνουν VITRAKVI, ενδέχεται να απαιτούνται μειώσεις της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιδράσεις της λαοτροεκτινίμπης σε υποστρώματα του CYP2B6

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαοτροεκτινίμπη επάγει το CYP2B6. Η συγχορήγηση της λαοτροεκτινίμπης με υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφραβιρένζη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους.

Επίδραση της λαοτροεκτινίμπης σε άλλα υποστρώματα μεταφορέων

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαοτροεκτινίμπη είναι αναστολέας του OATP1B1. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα του OATP1B1. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί εάν η συγχορήγηση της λαοτροεκτινίμπης με υποστρώματα του OATP1B1 (π.χ. βαλσαρτάνη, στατίνες) μπορεί να αυξήσει την έκθεσή τους.

Επίδραση της λαοτροεκτινίμπης στα υποστρώματα των PXR ρυθμιζόμενων ενζύμων

In vitro μελέτες υποδεικνύουν πως η λαοτροεκτινίμπη είναι ένας αδύναμος επαγωγέας στα PXR ρυθμιζόμενα ένζυμα (π.χ. οικογένεια CYP2C και UGT). Συγχορήγηση της με υποστρώματα CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19 (π.χ. ρεπαγλανίδη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη ή ομεπραζόλη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η λαοτροεκτινίμπη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που λαμβάνουν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, ο κίνδυνος βλάβης του εμβρύου δεν μπορεί να αποκλειστεί όταν χορηγείται λαροτρεκτινίμη σε έγκυο γυναίκα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να προβούν σε τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας με το VITRAKVI.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση. Καθώς προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η λαροτρεκτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης με μη έγκυο γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση λαροτρεκτινίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του VITRAKVI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λαροτρεκτινίμη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με VITRAKVI και για 3 ημέρες μετά την τελική δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της λαροτρεκτινίμης στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το VITRAKVI έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ζάλη και κόπωση σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη, κυρίως Βαθμού 1 και 2 κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθούν εύλογα ότι η θεραπεία με το VITRAKVI δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) του VITRAKVI με σειρά φθίνουσας συχνότητας ήταν αυξημένη ALT (32%), κόπωση (30%), δυσκοιλιότητα (29%), αυξημένη AST (27%), ζάλη (26%), έμετος (23%), αναιμία (23%), και ναυτία (22%).

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν Βαθμού 1 ή 2. Ο Βαθμός 4 ήταν ο υψηλότερος βαθμός που αναφέρθηκε για τις ανεπιθύμητες ενέργειες αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (1%), ALT αυξημένη (1%) και AST αυξημένη (<1%). Ο υψηλότερος βαθμός που αναφέρθηκε ήταν ο

Βαθμός 3 για τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναιμία, σωματικό βάρος αυξημένο, κόπωση, ζάλη, παραισθησία, μυϊκή αδυναμία, ναυτία, μυαλγία, διαταραχή της βάρδισης, έμετος και αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 που αναφέρθηκαν συνέβησαν σε λιγότερο από 5% των ασθενών, με την εξαίρεση της αναιμίας (8%).

Μόνιμη διακοπή του VITRAKVI για ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από το πού αποδίδονται έγινε στο 5% των ασθενών (μία περίπτωση από την ALT αυξημένη, την AST αυξημένη, το αδενοκαρκίνωμα του χοληφόρου πόρου, τη διαταραχή της βάρδισης, τη διάτρηση του εντέρου, τον ίκτερο, την εξέλιξη κακοήθους νεοπλασματος, τον αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο, την απόφραξη του λεπτού εντέρου, τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού και την ιογενή λοίμωξη). Οι πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε μείωση της δόσης προέκυψαν τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του VITRAKVI αξιολογήθηκε σε 196 ασθενείς θετικούς για σύντηξη TRK σε μία από τρεις συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές, Μελέτες 1, 2 («NAVIGATE») και 3 («SCOUT»). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασφάλειας αφορούσαν ασθενείς με διάμεση ηλικία 37,5 ετών (εύρος: 0,1, 84) με το 37% να είναι παιδιατρικοί ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία για τον πληθυσμό συνολικής ασφάλειας ήταν 9,3 μήνες (εύρος: 0,10, 51,6).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (n=196) που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα.

Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε θετικούς για σύντηξη TRK ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI στη συνιστώμενη δόση (πληθυσμός συνολικής ασφάλειας, n=196)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί 3 και 4
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	
	Συχνές		Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) ^α
	Όχι συχνές		Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη	
	Συχνές	Διαταραχή της βάδισης Παραισθησία	Ζάλη Παραισθησία
	Όχι συχνές		Διαταραχή της βάδισης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	
	Συχνές	Δυσγευσία ^β	
	Όχι συχνές		Ναυτία Έμετος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία	
	Συχνές	Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	
	Συχνές	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη ^α Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη ^α Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)

^α Αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 4

^β Η ADR δυσγευσία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους «δυσγευσία» και «διαταραχή της γεύσης»

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε θετικούς για σύντηξη TRK παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI στη συνιστώμενη δόση (n=73). Όλοι οι βαθμοί

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Βρέφη και μικρά παιδιά (n=29) ^α	Παιδιά (n=30) ^β	Έφηβοι (n=14) ^γ	Παιδιατρικοί ασθενείς (n=73)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές			Ζάλη	
	Συχνές		Ζάλη Παραισθησία Διαταραχή της βάδισης	Παραισθησία	Ζάλη Παραισθησία Διαταραχή της βάδισης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	Ναυτία Έμετος	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος
	Συχνές		Δυσγευσία	Δυσκοιλιότητα	Δυσγευσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές		Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	Κόπωση	Κόπωση	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους) Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους) Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη
	Συχνές		Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	

^α Βρέφη/μικρά παιδιά (28 ημερών έως 23 μηνών): αναφέρθηκαν δύο αντιδράσεις Βαθμού 4 μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία). Οι αντιδράσεις Βαθμού 3 περιλάμβαναν επτά περιπτώσεις μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία), τρεις περιπτώσεις Αναιμίας, τρεις περιπτώσεις Σωματικού βάρους αυξημένου (Μη φυσιολογικής αύξησης βάρους) και από μία περίπτωση ALT αυξημένης και Εμέτου.

^β Παιδιά (2-11 ετών): δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 4. Αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις Βαθμού 3 μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία), και από μία περίπτωση Παιραισθησίας και Μυαλγίας.

^γ Έφηβοι (12 έως <18 ετών): δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 3 και 4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νευρολογικές αντιδράσεις

Στη βάση δεδομένων συνολικής ασφάλειας (n=196), η νευρολογική αντίδραση με τον μεγαλύτερο βαθμό που παρατηρήθηκε ήταν Βαθμού 3, η οποία παρατηρήθηκε σε πέντε (3%) ασθενείς και περιλάμβανε ζάλη (δύο ασθενείς, 1%), παραισθησία (δύο ασθενείς, 1%), και διαταραχή της βάδισης (ένας ασθενής, <1%). Η συνολική επίπτωση ήταν 26% για τη ζάλη, 8% για την παραισθησία και 4% για τη διαταραχή της βάδισης. Οι νευρολογικές αντιδράσεις που οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης περιλάμβαναν ζάλη (2%), παραισθησία (1%), και διαταραχή της βάδισης (<1%). Ένας ασθενής διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω Βαθμού 3 διαταραχής της βάδισης. Σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία, οι ασθενείς με ενδείξεις αντικαρκινικής δραστηριότητας οι οποίοι χρειάστηκαν μείωση της δόσης μπόρεσαν να συνεχίσουν τη λήψη σε μειωμένη δόση ή/και σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Στη βάση δεδομένων συνολικής ασφάλειας (n=196), η αύξηση τρανσαμινασών με τον μεγαλύτερο βαθμό που παρατηρήθηκε ήταν Βαθμού 4 αύξηση της ALT σε 2 ασθενείς (1%) και αύξηση της AST σε 1 ασθενή (<1%). Βαθμού 3 αυξήσεις της ALT και της AST σε 4 (2%) και 2 (1%) από τους ασθενείς, αντίστοιχα. Οι πλειονότητα των αυξήσεων Βαθμού 3 ήταν παροδικές, εμφανίστηκαν κατά τον πρώτο ή τον δεύτερο μήνα της θεραπείας και υποχώρησαν σε Βαθμού 1 κατά τους μήνες 3-4. Βαθμού 2 αυξήσεις της ALT και της AST παρατηρήθηκαν σε 10 (5%) και 8 (4%) των ασθενών, αντίστοιχα, και Βαθμού 1 αυξήσεις της ALT και της AST παρατηρήθηκαν σε 47 (24%) και 41 (21%) ασθενείς, αντίστοιχα.

Αυξήσεις της ALT και της AST που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης παρουσιάστηκαν σε 10 (5%) ασθενείς και σε 8 (4%) ασθενείς, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω Βαθμού 3-4 αυξήσεων της ALT και της AST.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Από τους 196 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI, 73 (37%) ασθενείς ήταν ηλικίας 28 ημερών έως 18 ετών. Από αυτούς τους 73 ασθενείς, 40% ήταν 28 ημερών έως <2 ετών (n=29), 41% ήταν 2 ετών έως <12 ετών (n=30), και 19% ήταν 12 ετών έως <18 ετών (n=14). Το προφίλ ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό (<18 ετών) ήταν σύμφωνο ως προς τους τύπους των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε σοβαρότητα (βλ. Πίνακα 3) και υποχώρησαν χωρίς τροποποίηση της δόσης ή διακοπή του VITRAKVI. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έμετος (38% έναντι 15% στους ενήλικες), μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (16% έναντι 11% στους ενήλικες), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων (27% έναντι 7% στους ενήλικες), και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (12% έναντι 4% στους ενήλικες) ήταν πιο συχνές στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Από τους 196 στον πληθυσμό συνολικής ασφάλειας που έλαβαν VITRAKVI, 35 (18%) ασθενείς ήταν 65 ετών και άνω και 10 (5%) ασθενείς ήταν 75 ετών και άνω. Το προφίλ ασφάλειας στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) είναι σύμφωνο με εκείνο που παρατηρείται στους νεότερους ασθενείς. Η ανεπιθύμητη ενέργεια της διαταραχής της βάδισης (11% έναντι 5% σε όλους τους ενήλικες) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία με το VITRAKVI. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να αντιμετωπίζουν την κατάσταση συμπτωματικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, Κωδικός ATC: L01XE53.

Μηχανισμός δράσης

Η λαροτρεκτινίμη είναι ένας ανταγωνιστής της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και επιλεκτικός αναστολέας της κινάσης των υποδοχέων τροπομοσίνης (TRK), ο οποίος σχεδιάστηκε ορθολογικά για να αποφεύγει τη δραστηριότητα με κινάσες εκτός στόχου. Ο στόχος της λαροτρεκτινίμης είναι η οικογένεια πρωτεϊνών TRK που περιλαμβάνει τις TRKA, TRKB και TRKC οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια *NTRK1*, *NTRK2* και *NTRK3*, αντίστοιχα. Σε ένα ευρύ πάνελ προσδιορισμών κεκαθαμένων ενζύμων, η λαροτρεκτινίμη ανέστειλε τις TRKA, TRKB και TRKC με τιμές IC_{50} μεταξύ 5-11 nM. Η μόνη άλλη δραστηριότητα κινάσης συνέβη σε 100-πλάσια υψηλότερες συγκεντρώσεις. Σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα όγκου, η λαροτρεκτινίμη κατέδειξε αντικαρκινική δραστηριότητα σε κύτταρα με στοιχειώδη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών TRK που προέρχονται από συντήξεις γονιδίων, διαγραφή μιας ρυθμιστικής περιοχής πρωτεΐνης, ή σε κύτταρα με υπερέκφραση της πρωτεΐνης TRK.

Συμβάντα σύντηξης γονιδίων κοινού πλαισίου (in-frame) που προκύπτουν από χρωμοσωμικές αναδιατάξεις των ανθρώπινων γονιδίων *NTRK1*, *NTRK2* και *NTRK3* οδηγούν στον σχηματισμό των ογκογόνων πρωτεϊνών σύντηξης TRK. Αυτές οι προκύπτουσες νέες χιμαιρικές ογκογόνες πρωτεΐνες εκφράζονται άτυπα υποκινώντας τη στοιχειώδη δραστηριότητα κινάσης που ακολούθως ενεργοποιεί τις καθοδικές οδούς κυτταρικής σηματοδότησης που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση οδηγώντας σε θετικό καρκίνο σύντηξης TRK.

Έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις επίκτητης αντοχής μετά την εξέλιξη με αναστολείς TRK. Η λαροτρεκτινίμη είχε ελάχιστη δραστηριότητα σε κυτταρικές σειρές με σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή κινάσης TRKA, συμπεριλαμβανομένης της κλινικά αναγνωρισμένης μετάλλαξης επίκτητης αντοχής, G595R. Οι σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή κινάσης TRKC με κλινικά αναγνωρισμένη επίκτητη αντοχή στη λαροτρεκτινίμη συμπεριλαμβάνουν τις G623R, G696A και F617L.

Δεν είναι γνωστές οι μοριακές αιτίες για την πρωτογενή ανθεκτικότητα στη λαοτροεκτινίμη. Συνεπώς δεν είναι γνωστό εάν η παρουσία ταυτόχρονου ογκογόνου οδηγού επιπρόσθετα της σύντηξης γονιδίων *NTRK* επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αναστολής TRK. Η μετρηθείσα επίπτωση οποιωνδήποτε ταυτόχρονων γονιδιωματικών τροποποιήσεων στην αποτελεσματικότητα της λαοτροεκτινίμης δίδεται παρακάτω (βλ. κλινική αποτελεσματικότητα).

Φαρμακοδυναμική επίδραση

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε 36 υγιείς ενήλικες που έλαβαν εφάπαξ δόσεις που κυμάνθηκαν από 100 mg έως 900 mg, το VITRAKVI δεν παράτεινε το διάστημα QT σε κάποιον κλινικά σχετικό βαθμό.

Η δόση των 200 mg αντιστοιχεί σε έκθεση κορυφής (C_{max}) παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με τη λαοτροεκτινίμη 100 mg BID σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Μια βράχυνση του QTcF παρατηρήθηκε με τη χορήγηση του VITRAKVI, με τη μέγιστη μέση επίδραση να παρατηρείται μεταξύ 3 και 24 ωρών μετά τη C_{max} , με μια γεωμετρική μέση μείωση του QTcF από την έναρξη -13,2 msec (εύρος -10 έως -15,6 msec). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Επισκόπηση των μελετών

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του VITRAKVI μελετήθηκαν σε τρεις πολυκεντρικές, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (Πίνακας 4). Οι μελέτες συνεχίζονται ακόμα.

Σε ασθενείς με και χωρίς τεκμηριωμένη σύντηξη γονιδίων *NTRK* επιτράπηκε να συμμετέχουν στη Μελέτη 1 και στη Μελέτη 3 («SCOUT»). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 2 («NAVIGATE») έπρεπε να έχουν θετικό καρκίνο με σύντηξη TRK. Το σύνολο συγκεντρωτικής πρωτογενούς ανάλυσης της αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει 164 ασθενείς με θετικό καρκίνο σύντηξης TRK οι οποίοι εντάχθηκαν και στις τρεις μελέτες και είχαν μετρήσιμη νόσο όπως αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1, πρωτογενή όγκο εκτός του ΚΝΣ και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση λαοτροεκτινίμης από τον Ιούλιο 2019. Αυτοί οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη τυπική θεραπεία κατάλληλη για τον τύπο του όγκου και το στάδιο της νόσου τους ή, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θα έπρεπε να υποβληθούν σε ριζική χειρουργική επέμβαση (όπως ακρωτηριασμό μέλους, εκτομή προσώπου ή διαδικασία που θα προκαλούσε παράλυση) ή ήταν απίθανο να ανεχθούν ή να έχουν κλινικά σημαντικό όφελος από τις διαθέσιμες θεραπείες προτύπου περίθαλψης στο πλαίσιο της προχωρημένης νόσου. Οι κύριοι δείκτες εκβάσεων αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως καθορίστηκαν από μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (BIRC).

Επιπλέον, 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ και μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη υποβλήθηκαν σε θεραπεία στη μελέτη 2 («NAVIGATE») και στη μελέτη 3 («SCOUT»). Όλοι οι ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ είχαν λάβει προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή/και προηγούμενη συστηματική θεραπεία). Οι ανταποκρίσεις του όγκου αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1.

Η αναγνώριση των συντήξεων γονιδίων *NTRK* βασίστηκε στις μεθόδους μοριακών εξετάσεων αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) που χρησιμοποιήθηκε σε 166 ασθενείς, αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR) που χρησιμοποιήθηκε σε 9 ασθενείς, φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) που χρησιμοποιήθηκε σε 12 ασθενείς, και Nanostring σε 1 ασθενή, όπως διενεργούνται συνήθως στα πιστοποιημένα εργαστήρια.

Πίνακας 4: Κλινικές μελέτες που συνέβαλαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας σε συμπαγείς και πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Όνομασία της μελέτης, σχεδιασμός και πληθυσμός ασθενών	Δόση και μορφοποίηση	Τύποι όγκου που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας	n
<p>Μελέτη 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Μελέτη φάσης 1, ανοικτής επισήμανσης, κλιμάκωσης της δόσης και επέκτασης, όπου η φάση επέκτασης απαιτούσε όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> Ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> 	<p>Δόσεις έως 200 mg μία ή δύο φορές ημερησίως (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Θυρεοειδούς (n=4) Σιελογόνων αδένων (n=3) GIST (n=2)^α Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=2) NSCLC (n=1)^{β, γ} Άγνωστος πρωτογενής καρκίνος (n=1)</p>	13
<p>Μελέτη 2 «NAVIGATE» NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Φάσης 2, πολυεθνική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη όγκων τύπου «καλαθιού» Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ≥12 ετών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> 	<p>100 mg δύο φορές την ημέρα (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Θυρεοειδούς (n=23)^β Σιελογόνων αδένων (n=18) Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=16) NSCLC (n=11)^{β, γ} Ορθοκολικός (n=8) Πρωτογενής του ΚΝΣ (n=7) Μελάνωμα (n=6) Μαστού, μη εκκριτικός (n=3) Μαστού, εκκριτικός (n=2) GIST (n=2)^α Χοληφόρων (n=2) Παγκρέατος (n=2) SCLC (n=1)^{β, δ} Σκωληκοειδούς απόφυσης (n=1) Οστεοσάρκωμα (n=1) Ηπατικός^ε (n=1) Προστάτη (n=1)</p>	105
<p>Μελέτη 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Μελέτη φάσης 1/2, πολυεθνική, ανοικτής επισήμανσης, κλιμάκωσης της δόσης και επέκτασης, όπου η κοόρτη επέκτασης Φάσης 2 απαιτούσε προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i>, συμπεριλαμβανομένου τοπικά προχωρημένου βρεφικού ινοσαρκώματος Παιδιατρικοί ασθενείς ≥1 μηνός έως 21 ετών με προχωρημένο καρκίνο ή με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ 	<p>Δόσεις έως 100 mg/m² δύο φορές την ημέρα (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Βρεφικό ινοσάρκωμα (n=32) Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=18) Πρωτογενής του ΚΝΣ (n=17) Οστεοσάρκωμα (n=1) Συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα (n=1) Μελάνωμα (n=1)</p>	70
Συνολικός αριθμός ασθενών (n)*			188

* αποτελούνται από 164 ασθενείς με αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου από IRC και 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου αστροκυτώματος, γλοιοβλαστώματος, γλοιώματος, γλοιονευρωνικών όγκων, νευρωνικών και μικτών νευρωνικών-γλοιικών όγκων και πρωτόγονου νευρο-εκτοδερμικού όγκου) με αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου από τον ερευνητή

^α GIST: στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού

^β μεταστάσεις στον εγκέφαλο παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς με NSCLC, 4 με καρκίνο του θυρεοειδούς, 2 με μελάνωμα, 1 ασθενή με SCLC και 1 με καρκίνο του μαστού (μη εκκριτικό)

^γ NSCLC: μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

^δ SCLC: μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

^ε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 164 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων *NTRK* που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 42 ετών (εύρος 0,1-84 ετών), 34% ηλικίας <18 ετών και 66% ηλικίας ≥18 ετών, 77% λευκοί και 49% άνδρες, και ECOG PS 0-1 (86%), 2 (12%) ή 3 (2%). Ενενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο τους, οριζόμενη ως χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Από αυτούς, 77% είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία με διάμεση τιμή 1 προηγούμενη συστηματική θεραπευτική αγωγή. Είκοσι δύο τοις εκατό όλων των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Από αυτούς τους 164 ασθενείς, οι πιο συχνοί τύποι όγκων που αντιπροσωπεύτηκαν ήταν σάρκωμα μαλακών μορίων (22%), βρεφικό ινοσάρκωμα (20%), καρκίνος του θυρεοειδούς (16%), όγκος των σιελογόνων αδένων (13%), και καρκίνος του πνεύμονα (8%).

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 24 ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ με σύντηξη γονιδίων *NTRK* που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 8 ετών (εύρος 1,3-79 ετών), 20 ασθενείς ηλικίας <18 ετών, και 4 ασθενείς ≥18 ετών, και 19 ασθενείς λευκοί και 11 ασθενείς άνδρες, και ECOG PS 0-1 (22 ασθενείς) ή 2 (1 ασθενής). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο τους, οριζόμενη ως χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Υπήρξε διάμεση τιμή 1 ληφθείσα προηγούμενη συστηματική θεραπευτική αγωγή.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, διάρκεια της ανταπόκρισης και χρόνο μέχρι την πρώτη ανταπόκριση, στον πληθυσμό πρωτογενούς ανάλυσης (n=164) και με την post-hoc προσθήκη των πρωτογενών όγκων ΚΝΣ (n=24) που είχε σαν αποτέλεσμα το συνολικό πληθυσμό (n=188), παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που περιλαμβάνει συμπαγείς όγκους και δεν περιλαμβάνει χωρίς πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ανάλυση σε συμπαγείς όγκους που δεν περιλαμβάνουν πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (n=164) ^α	Ανάλυση σε συμπαγείς όγκους που περιλαμβάνουν πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (n=188) ^{α, β}
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) % (n) [95% CI]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	19% (31)	18% (33)
Παθολογική πλήρης ανταπόκριση ^γ	5% (8)	4% (8)
Μερική ανταπόκριση (PR)	49% (80)	44% (83) ^δ
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανταπόκριση (διάμεση τιμή, μήνες) [εύρος]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Διάρκεια της ανταπόκρισης (διάμεση τιμή, μήνες) [εύρος] % με διάρκεια ≥12 μήνες % με διάρκεια ≥24 μήνες	Δ/επετ. [0,0+, 50,6+] 76% 67%	Δ/επετ. [0,0+, 50,6+] 74% 65%

Δ/επετ.: δεν επετεύχθη

+ υποδηλώνει σε εξέλιξη

^α Ανάλυση ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης κατά RECIST έκδ. 1.1 για συμπαγείς όγκους εκτός από πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (164 ασθενείς)

^β Αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1 για πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (24 ασθενείς).

^γ Παθολογική CR ήταν μια CR που επετεύχθη από ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λαροτρεκτινίμη και ακολούθως υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή χωρίς βιώσιμα καρκινικά κύτταρα και με αρνητικά όρια στη μετεγχειρητική παθολογική αξιολόγηση. Η προεγχειρητική βέλτιστη ανταπόκριση για αυτούς τους ασθενείς ήταν προταξινομημένη παθολογική CR μετά τη χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v.1.1.

^δ Ένα επιπρόσθετο 1% (2 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ) είχαν μερικές ανταποκρίσεις, για τις οποίες εκκρεμεί επιβεβαίωση.

Πίνακας 6: Συνολική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης κατά τύπο όγκου

Τύπος όγκου	Ασθενείς (n=188)	ORR		DOR		Εύρος (μήνες)
		%	95% CI	μήνες		
				≥ 12	≥ 24	
Σάρκωμα μαλακών μορίων ^α	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+
Βρεφικό ινοσάρκωμα ^α	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Θυροειδούς ^α	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Πρωτογενής ΚΝΣ ^β	24	21%	7%, 42%	Δ/επετ.	Δ/επετ.	1,7+, 10,1+
Σιελογόνων αδένων ^α	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Πνεύμονα ^α	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Παχέος εντέρου ^α	8	38%	9%, 76%	50%	Δ/επετ.	5,4+, 20,7+
Μελάνωμα ^α	7	43%	10%, 82%	50%	Δ/επετ.	1,9+, 23,2+
Μαστού ^{α,γ}	5	60%	15%, 95%	Δ/επετ.	Δ/επετ.	5,6+, 9,2+
Στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού ^α	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Οστεοσάρκωμα ^α	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Χολαγγειο-καρκίνωμα ^α	2	SD, M/εκτ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Παγκρέατος ^α	2	SD, SD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα ^α	1	100%	3%, 100%	100%	Δ/επετ.	20,8+
Άγνωστος πρωτογενής καρκίνος	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Σκωληκοειδούς απόφυσης ^α	1	SD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Ηπατικός	1	M/εκτ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Προστάτη	1	PD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.

DOR: = διάρκεια της ανταπόκρισης

Δ/εφαρμ.: δεν εφαρμόζεται λόγω μικρών αριθμών ή έλλειψης ανταπόκρισης

M/εκτ.: μη εκτιμώμενο

Δ/επετ.: δεν επετεύχθη

PD: προοδευτική νόσος

SD: σταθερή νόσος

+ υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

^α ανάλυση ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης κατά RECIST 1.1

^β οι ασθενείς με πρωτογενή όγκο του ΚΝΣ αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1

^γ με 3 ασθενείς να έχουν μη εκκριτικό (1 με πλήρη, 1 με μερική ανταπόκριση και 1 με προοδευτική νόσο) και 2 ασθενείς να έχουν εκκριτικό καρκίνο του μαστού (1 με μερική ανταπόκριση και 1 με σταθερή νόσο)

Λόγω της σπανιότητας του θετικού καρκίνου σύντηξης TRK, μελετήθηκαν ασθενείς σε πολλαπλούς τύπους όγκου με περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ορισμένους τύπους όγκου, προκαλώντας αβεβαιότητα στην εκτίμηση ORP ανά τύπο όγκου. Το ORR στον συνολικό πληθυσμό μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την αναμενόμενη ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο τύπο όγκου.

Στον ενήλικο υποπληθυσμό (n=109), το ORR ήταν 63%. Στον παιδιατρικό υποπληθυσμό (n=55), το ORR ήταν 91%.

Σε 165 ασθενείς με ευρύ μοριακό χαρακτηρισμό πριν από τη θεραπεία με λαροτροκτινίμη, το ORR σε 79 ασθενείς που είχαν άλλες γονιδιωματικές τροποποιήσεις επιπρόσθετα της σύντηξης γονιδίων *NTRK* ήταν 58%, και σε 86 ασθενείς χωρίς άλλες γονιδιωματικές τροποποιήσεις το ORR ήταν 74%.

Σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης

Το σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης αποτελούταν από 164 ασθενείς και δεν περιελάμβανε πρωτογενείς όγκους ΚΝΣ. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας πριν από την εξέλιξη της νόσου ήταν 14,7 μήνες (εύρος: 0,10 έως 51,6 μήνες) με βάση τη διακοπή του Ιουλίου 2019. Σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει VITRAKVI για 12 μήνες ή περισσότερο και 21% είχαν λάβει VITRAKVI για 24 μήνες ή περισσότερο, με συνεχιζόμενη παρακολούθηση κατά τον χρόνο της ανάλυσης.

Κατά τον χρόνο της ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί, ένα εκτιμώμενο 76% [95% CI: 67, 85] των ανταποκρίσεων διαρκούσαν 12 μήνες ή περισσότερο, και 67% [95% CI: 55, 78] των ανταποκρίσεων διαρκούσαν 24 μήνες ή περισσότερο. Ενενήντα τοις εκατό (90%) [95% CI: 85, 95] των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ήταν εν ζωή ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας και 82% [95% CI: 75, 90] μετά από δύο έτη με τη διάμεσο για τη συνολική επιβίωση να μην έχει ακόμα επιτευχθεί. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης ήταν 33,4 μήνες κατά τον χρόνο της ανάλυσης, με ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης 66% [95% CI: 58, 74] μετά από 1 έτος και 58% [95% CI: 48, 67] μετά από 2 έτη.

Η διάμεση μεταβολή στο μέγεθος του όγκου στο σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης ήταν μια μείωση κατά 68%.

Ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων, από τους 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ, επιβεβαιωμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (21%) με 2 από τους 24 ασθενείς (8%) να παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση και 3 ασθενείς (12,5%) να παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση. Σε 2 επιπρόσθετους ασθενείς (8%), παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση η οποία δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Επιπρόσθετως 15 ασθενείς (63%) είχαν σταθερή νόσο. Δύο ασθενείς (8%) είχαν προοδευτική νόσο. Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων, ο χρόνος στη θεραπεία κυμαινόταν από 1,2 έως 21,4 μήνες και ήταν συνεχιζόμενη σε 15 από τους 24 ασθενείς, με έναν από αυτούς τους ασθενείς να λαμβάνει θεραπεία μετά την εξέλιξη.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στους ασθενείς με καρκίνο στους οποίους χορηγήθηκαν καψάκια VITRAKVI, επίπεδα κορυφής (C_{max}) της λαροτρεκτινίμης στο πλάσμα επετεύχθησαν περίπου 1 ώρα μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 3 ώρες και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 8 ημερών με συστηματική συσσώρευση 1,6 φορές. Στη συνιστώμενη δόση των 100 mg λαμβανόμενη δύο φορές την μέρα, η αριθμητική μέση C_{max} (\pm τυπική απόκλιση) σταθεροποιημένης κατάστασης και η ημερήσια AUC στους ενήλικες ήταν 914 ± 445 ng/ml και 5410 ± 3813 ng*h/ml, αντίστοιχα. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν πως η λαροτρεκτινίμη δεν είναι αποτελεί υπόστρωμα ούτε για το OATP1B1 ούτε για το OATP1B3.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάζει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των CYP.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη δεν αναστέλλει τους μεταφορείς BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 και MATE2-K σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάζει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων.

Απορρόφηση

Το VITRAKVI διατίθεται ως σκεύασμα καψακίου και πόσιμου διαλύματος.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαροτρεκτινίμης ήταν 34% (εύρος: 32% έως 37%) μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg. Σε υγιείς ενήλικες, η AUC της λαροτρεκτινίμης στο σκεύασμα πόσιμου διαλύματος ήταν παρόμοια με το καψάκιο, με τη C_{max} κατά 36% υψηλότερη με το σκεύασμα πόσιμου διαλύματος.

Η C_{max} της λαροτρεκτινίμης μειώθηκε κατά περίπου 35% ενώ δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε VITRAKVI μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας σε σύγκριση με την C_{max} και την AUC μετά από ολονύκτια νηστεία.

Επίδραση των παραγόντων αύξησης του γαστρικού pH στη λαροτρεκτινίμη

Η λαροτρεκτινίμη έχει διαλυτότητα που εξαρτάται από το pH. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι σε όγκους υγρού σχετικούς με τον γαστρεντερικό (ΓΕ) σωλήνα, η λαροτρεκτινίμη είναι πλήρως διαλυτή σε ολόκληρο το εύρος pH του ΓΕ σωλήνα. Συνεπώς, η λαροτρεκτινίμη είναι απίθανο να επηρεαστεί από τροποποιητικούς παράγοντες του pH.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της λαροτρεκτινίμης σε υγιείς ενήλικες ήταν 48 l μετά από ενδοφλέβια χορήγηση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg. Η δέσμευση της λαροτρεκτινίμης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν περίπου 70% και ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Ο λόγος συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν περίπου 0,9.

Βιομετασχηματισμός

Η λαροτρεκτινίμη μεταβολίστηκε κυρίως από το CYP3A4/5 *in vitro*. Μετά από χορήγηση από του στόματος δόσης 100 mg ραδιοσημασμένης λαροτρεκτινίμης σε υγιείς ενήλικες, αμετάβλητη λαροτρεκτινίμη (19%) και ένα Ο-γλυκουρονίδιο που σχηματίζεται μετά την απώλεια του τμήματος υδροξυπυρρολιδινου-ουρίας (26%) ήταν τα κύρια κυκλοφορούντα ραδιενεργά συστατικά του φαρμάκου.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της λαροτρεκτινίμπης στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg VITRAKVI δύο φορές την ημέρα ήταν περίπου 3 ώρες. Η μέση κάθαρση (CL) της λαροτρεκτινίμπης ήταν περίπου 34 l/h μετά από ενδοφλέβια χορήγηση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg VITRAKVI.

Απέκκριση

Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg ραδιοσημασμένης λαροτρεκτινίμπης σε υγιείς ενήλικες, 58% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 39% ανακτήθηκε στα ούρα και, όταν χορηγήθηκε δόση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης, 35% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα, ενώ 53% ανακτήθηκε στα ούρα. Το κλάσμα που απεκκρίθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα ήταν 29% μετά τη δόση του IV μικροϊχνηθέτη, γεγονός που υποδεικνύει ότι η άμεση νεφρική απέκκριση ευθύνεται για το 29% της συνολικής κάθαρσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) πλάσματος της λαροτρεκτινίμπης μετά από μια εφάπαξ δόση σε υγιείς ενήλικες ήταν ανάλογες προς τη δόση έως τα 400 mg και ελαφρώς μεγαλύτερες από ανάλογες σε δόσεις 600 έως 900 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού, η έκθεση (C_{max} και AUC) στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως < 3 μηνών) στη συνιστώμενη δόση των 100 mg/m² με μέγιστο τα 100 mg BID ήταν 3 φορές υψηλότερη από ότι εκείνη στους ενήλικες (≥ 18 χρονών) που έλαβαν τη δόση των 100 mg BID. Στη συνιστώμενη δόση, το C_{max} σε παιδιατρικούς ασθενείς (≥3 μηνών έως <12 χρονών) ήταν υψηλότερη από ότι σε ενήλικες, αλλά η AUC ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτεροι των 12 ετών, είναι πιθανό η συνιστώμενη δόση να δώσει παρόμοια C_{max} και AUC όπως αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Είναι περιορισμένα τα δεδομένα που ορίζουν την έκθεση σε μικρά παιδιά (1 μήνα έως <6 ετών) at the στη συνιστώμενη δόση (n=33).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στους ηλικιωμένους. ΦΚ δεδομένα είναι διαθέσιμα μόνο σε 2 ασθενείς άνω των 65 ετών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε υγιείς ενήλικες μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία αντιστοιχισμένους για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος και φύλο. Όλα τα άτομα έλαβαν μια εφάπαξ δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης. Αύξηση στην AUC_{0-inf} της λαροτρεκτινίμπης παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κατά 1,3, 2 και 3,2 φορές, αντίστοιχα, έναντι εκείνων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η C_{max} παρατηρήθηκε ότι αυξάνεται ελαφρώς κατά 1,1, 1,1 και 1,5 φορές, αντίστοιχα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτούσε αιμοδιάλυση (αιμοκάθαρση), καθώς και σε υγιείς ενήλικες μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία αντιστοιχισμένους για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος και φύλο. Όλα τα άτομα έλαβαν μια εφάπαξ δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης. Αύξηση στη C_{max} και στην AUC_{0-inf} της λαροτρεκτινίμπης κατά 1,25 και 1,46 φορές, αντίστοιχα, παρατηρήθηκε στα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το φύλο δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της λαροτρεκτινίμπης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν υπήρξαν αρκετά δεδομένα για να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση της φυλής στη συστηματική έκθεση της λαροτρεκτινίμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Η συστηματική τοξικότητα αξιολογήθηκε σε μελέτες με ημερήσια από του στόματος χορήγηση για έως 3 μήνες σε αρουραίους και πιθήκους. Δοσοπεριοριστικές δερματικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν μόνο στους αρουραίους και ευθύνονταν κυρίως για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Δεν παρατηρήθηκαν δερματικές αλλοιώσεις στους πιθήκους.

Κλινικά σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας ήταν δοσοπεριοριστικά στους πιθήκους. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε σοβαρή τοξικότητα (STD10) σε δόσεις που αντιστοιχούν σε 1 έως 2 φορές την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Δεν παρατηρήθηκε σχετική συστηματική τοξικότητα στους πιθήκους σε δόσεις που αντιστοιχούν σε >10 φορές την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Εμβρυοτοξικότητα/τερατογένεση

Η λαροτρεκτινίμπη δεν ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική όταν χορηγήθηκε καθημερινά κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα, δηλ. που αντιστοιχούν σε 32 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (κουνέλια) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η λαροτρεκτινίμπη διαπερνά τον πλακούντα και στα δύο είδη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη λαροτρεκτινίμπη. Στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών, η λαροτρεκτινίμπη δεν είχε καμία ιστολογική επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών στους αρουραίους και τους πιθήκους στις υψηλότερες ελεγχθείσες δόσεις που αντιστοιχούν σε περίπου 7 φορές (αρσενικοί αρουραίοι) και 10 φορές (αρσενικοί πίθηκοι) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Επιπλέον, η λαροτρεκτινίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη σπερματογένεση στους αρουραίους.

Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν λιγότερα ωχρά σώματα, αυξημένη επίπτωση ανοίστρου και μειωμένο βάρος της μήτρας με ατροφία της μήτρας και αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των θηλυκών στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που αντιστοιχούν σε περίπου 3 φορές (θηλυκοί αρουραίοι) και περίπου 17 φορές (θηλυκοί πίθηκοι) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Η λαροτρεκτινίμπη χορηγήθηκε σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 έως 70. Θνησιμότητα πριν τον απογαλακτισμό (πριν την PND 21) παρατηρήθηκε στο επίπεδο υψηλής δόσης, που αντιστοιχεί σε 2,5 έως 4 φορές την AUC στη συνιστώμενη δόση. Επιδράσεις στην ανάπτυξη και στο νευρικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε 0,5 έως 4 φορές την AUC στη συνιστώμενη δόση. Η αύξηση σωματικού βάρους ήταν μειωμένη στα αρσενικά και θηλυκά νεογνά πριν τον απογαλακτισμό, με αύξηση μετά τον απογαλακτισμό στα θηλυκά στο τέλος της έκθεσης, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους στα αρσενικά επίσης μετά τον απογαλακτισμό χωρίς ανάκαμψη. Η μείωση της ανάπτυξης των αρσενικών συσχετίστηκε με καθυστερημένη εφηβεία.

Οι επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα (δηλ. αλλοιωμένη λειτουργικότητα των πίσω άκρων και, πιθανώς, αυξήσεις στη σύγκλιση των βλεφάρων) έδειξαν μερική ανάκαμψη. Αναφέρθηκε επίσης μείωση στο ποσοστό κύησης παρά το κανονικό ζευγάρι στο επίπεδο υψηλής δόσης.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λαροτρεκτινίμη.

Η λαροτρεκτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες αναστροφής βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και σε *in vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης θηλαστικών. Η λαροτρεκτινίμη ήταν αρνητική στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε ποντικούς στη μέγιστη ανεκτή δόση των 500 mg/kg.

Φαρμακολογική ασφάλεια

Η φαρμακολογική ασφάλεια της λαροτρεκτινίμης αξιολογήθηκε σε διάφορες *in vitro* και *in vivo* μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τις επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, ΚΝΣ, αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα σε διάφορα είδη. Η λαροτρεκτινίμη δεν είχε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στα διαστήματα του ΗΚΓ σε πθήκους μέσω τηλεμετρίας, σε εκθέσεις (C_{max}) που είναι περίπου 6 φορές η ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση. Η λαροτρεκτινίμη δεν έδειξε νευροσυμπεριφορικά ευρήματα στα ενήλικα ζώα (αρουραίοι, ποντικοί, πίθηκοι cynomolgus) σε έκθεση (C_{max}) τουλάχιστον 7 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση. Η λαροτρεκτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία στους αρουραίους, σε εκθέσεις (C_{max}) τουλάχιστον 8 φορές την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση. Στους αρουραίους, η λαροτρεκτινίμη επιτάχυνε την εντερική διέλευση και αύξησε τη γαστρική έκκριση και οξύτητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E 132)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Προπυλενογλυκόλη (E 1520)

Διμεθικόνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με σφράγιση θερμοσυγκόλλησης από πολυαιθυλένιο.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη των 56 σκληρών καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει θεικική λαροτρεκτινίμη που ισοδυναμεί με 20 mg λαροτρεκτινίμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 295 mg σακχαρόζης, 22 mg σορβιτόλης, 1,2 mg προπυλενογλυκόλης και 0,2 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VITRAKVI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με συμπαγείς όγκους που παρουσιάζουν σύντηξη γονιδίων στην κινάση νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης (*NTRK*),

- που έχουν νόσο η οποία είναι τοπικά προχωρημένη, μεταστατική ή όπου η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα, και
- που έχουν απουσία ικανοποιητικών θεραπευτικών επιλογών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το VITRAKVI θα πρέπει να ξεκινά από γιατρούς έμπειρους στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών.

Η παρουσία σύντηξης γονιδίων *NTRK* σε ένα δείγμα όγκου πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω επικυρωμένης δοκιμασίας πριν την έναρξη της θεραπείας με το VITRAKVI.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι 100 mg λαροτρεκτινίμης δύο φορές την ημέρα, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία στους παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο εμβαδόν σωματικής επιφάνειας (BSA). Η συνιστώμενη δόση στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι 100 mg/m² λαροτρεκτινίμπης δύο φορές την ημέρα με μέγιστο τα 100 mg ανά δόση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού πάρει μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια πρόσθετη δόση για να αντισταθμίσει τον εμετό.

Τροποποίηση της δόσης

Για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2, η συνέχιση της χορήγησης μπορεί να είναι σκόπιμη, αν και συνιστάται στενή παρακολούθηση για να διασφαλιστεί ότι δεν επιδεινώνεται η τοξικότητα. Οι ασθενείς με Βαθμού 2 αυξήσεις στην ALT ή/και την AST πρέπει να παρακολουθούνται με διαδοχικές εργαστηριακές αξιολογήσεις κάθε μία έως δύο εβδομάδες μετά την παρατήρηση τοξικότητας Βαθμού 2 μέχρι να υποχωρήσει για να καθοριστεί εάν απαιτείται διακοπή ή μείωση της δόσης.

Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4:

- Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να βελτιωθεί σε σχέση με την τιμή κατά την έναρξη ή σε Βαθμού 1. Συνεχίστε στην επόμενη τροποποίηση της δόσης εάν η υποχώρηση συμβεί εντός 4 εβδομάδων.
- Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το VITRAKVI για τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το VITRAKVI για ανεπιθύμητες ενέργειες

Τροποποίηση της δόσης	Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με εμβαδόν σωματικής επιφάνειας τουλάχιστον 1,0 m ²	Παιδιατρικοί ασθενείς με εμβαδόν σωματικής επιφάνειας μικρότερο από 1,0 m ²
Πρώτη	75 mg δύο φορές την ημέρα	75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα
Δεύτερη	50 mg δύο φορές την ημέρα	50 mg/m ² δύο φορές την ημέρα
Τρίτη	100 mg μία φορά την ημέρα	25 mg/m ² δύο φορές την ημέρα ^a

^a Οι παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg/m² δύο φορές την ημέρα πρέπει να παραμείνουν σε αυτήν τη δόση ακόμα και αν το εμβαδόν σωματικής επιφάνειας καταστεί μεγαλύτερο από 1,0 m² κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέγιστη δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές την ημέρα στην τρίτη τροποποίηση της δόσης.

Το VITRAKVI πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν το VITRAKVI μετά από τρεις τροποποιήσεις της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δόση έναρξης του VITRAKVI πρέπει να μειωθεί κατά 50% σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) έως σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 είναι απαραίτητη, η δόση του VITRAKVI πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Αφού ο αναστολέας έχει διακοπεί για 3 έως 5 ημιζωές αποβολής, το VITRAKVI πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που λαμβανόταν πριν την έναρξη του αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το VITRAKVI προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το VITRAKVI διατίθεται ως καψάκιο ή πόσιμο διάλυμα με ισοδύναμη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλάξιμα.

Το πόσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται από το στόμα χρησιμοποιώντας σύριγγα για χορήγηση από στόματος όγκου 1 ml ή 5 ml ή εντερικά με χρήση ρινογαστρικού σωλήνα σίτισης.

- Για δόσεις κάτω του 1 ml, πρέπει να χρησιμοποιηθεί σύριγγα για χορήγηση από στόματος του 1 ml. Ο υπολογισμένος όγκος δόσης πρέπει να στρογγυλοποιηθεί στο πλησιέστερο 0,1 ml.
- Για δόσεις 1 ml και υψηλότερες, πρέπει να χρησιμοποιηθεί σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 5 ml. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται στα πλησιέστερα 0,2 ml.
- Το VITRAKVI δεν πρέπει να αναμειγνύεται με διαλύματα σίτισης, εάν χορηγείται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σίτισης. Η ανάμιξη με τα διαλύματα σίτισης θα μπορούσε να οδηγήσει σε εμφράξεις σωλήνα.
- Για οδηγίες χρήσης των συρίγγων για χορήγηση από στόματος και των σωλήνων σίτισης, βλ. παράγραφο 6.6.

Το πόσιμο διάλυμα μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή αλλά δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπ-φρουτ ή χυμό γκρέιπ-φρουτ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αποτελεσματικότητα στους τύπους των όγκων

Η αποτελεσματικότητα του VITRAKVI έχει τεκμηριωθεί σε μονού σκέλους κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν έναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν σύντηξη γονιδίων *NTRK*. Έχουν δειχθεί ευνοϊκές επιδράσεις του VITRAKVI με βάση το συνολικό ρυθμό ανταπόκρισης και διάρκεια ανταπόκρισης σε έναν περιορισμένο αριθμό τύπου όγκων. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ποσοτικά διαφορετικό ανάλογα με τον τύπο του όγκου, καθώς επίσης και τις ταυτόχρονες γενετικές διαφοροποιήσεις (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους λόγους αυτούς, το VITRAKVI θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν επιλογές θεραπείας όπου έχει τεκμηριωθεί κλινικό όφελος, ή όπου τέτοιες επιλογές θεραπείας έχουν εξαντληθεί (δηλ. δεν υπάρχουν ικανοποιητικές επιλογές θεραπείας).

Νευρολογικές αντιδράσεις

Νευρολογικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης ζάλης, διαταραχής της βάρδισης και παραισθησίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Για την πλειονότητα των νευρολογικών αντιδράσεων, η έναρξη συνέβη εντός των πρώτων τριών μηνών θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής, μείωσης ή οριστικής διακοπής της χορήγησης του VITRAKVI, ανάλογα με τη βαρύτητα και την επιμονή αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Αύξηση της ALT και της AST αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των αυξήσεων της ALT και της AST συνέβη τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων της ALT και της AST, πριν την πρώτη δόση και μηνιαία για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, στη συνέχεια περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με συχνότερους ελέγχους σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις των τρανσαμινασών. Διακόψτε προσωρινά ή οριστικά το VITRAKVI με βάση τη σοβαρότητα. Εάν διακοπεί προσωρινά, η δόση του VITRAKVI θα πρέπει να τροποποιηθεί όταν συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με επαγωγείς CYP3A4/P-gp

Αποφύγετε τη συγχορήγηση με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς CYP3A4/P-gp με το VITRAKVI λόγω κινδύνου μειωμένης έκθεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω παίρνουν το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Οι άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης με μη έγκυο γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά

Σακχαρόζη: μπορεί να είναι επιβλαβές στα δόντια. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Σορβιτόλη: ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 5 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Προπυλενογλυκόλη: συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογόνωσης όπως η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά.

Παραϋδροξυ-βενζοϊκή ένωση: μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων παραγόντων στη λαροτρεκτινίμη

Επιδράσεις των αναστολέων του CYP3A, της P-gp και της BCRP στη λαροτρεκτινίμη

Η λαροτρεκτινίμη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του VITRAKVI

με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, αναστολείς της P-gr και της BCRP (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, βορικοκοναζόλη ή γκρέπ-φρουτ) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λαροτρεκτινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με ιτρακοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και αναστολέας της P-gr και της BCRP) 200 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες αύξησε την C_{max} και την AUC της λαροτρεκτινίμης κατά 2,8 φορές και 4,3 φορές, αντίστοιχα.

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με μια εφάπαξ δόση 600 mg ριφαμπικίνης (αναστολέας της P-gr και της BCRP) αύξησε την C_{max} και την AUC της λαροτρεκτινίμης κατά 1,8 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα.

Επίδραση επαγωγέων του CYP3A και της P-gr στη λαροτρεκτινίμη

Η συγχορήγηση του VITRAKVI με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A και της P-gr [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη ή υπερίκο (St. John's wort)] μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λαροτρεκτινίμης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg VITRAKVI με ριφαμπικίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A και της P-gr) 600 mg δύο φορές την ημέρα για 11 ημέρες μείωσε την C_{max} και την AUC της λαροτρεκτινίμης κατά 71% και 81%, αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία διαθέσιμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός μέτριου επαγωγέα, αλλά αναμένεται μείωση στη λαροτρεκτινίμη.

Επιδράσεις της λαροτρεκτινίμης σε άλλους παράγοντες

Επίδραση της λαροτρεκτινίμης σε υποστρώματα του CYP3A

Τα κλινικά δεδομένα σε υγιείς ενήλικες υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση VITRAKVI (100 mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες) αύξησε την C_{max} και την AUC της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης 1,7 φορές σε σύγκριση με τη μιδαζολάμη μόνο, γεγονός που υποδεικνύει ότι η λαροτρεκτινίμη είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A.

Απαιτείται προσοχή με την ταυτόχρονη χρήση των υποστρωμάτων CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. αλφετανίλη, κικλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους ή τακρόλιμους) σε ασθενείς που παίρνουν VITRAKVI. Εάν απαιτείται η ταυτόχρονη χρήση αυτών των υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος σε ασθενείς που παίρνουν VITRAKVI, ενδέχεται να απαιτούνται μειώσεις της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιδράσεις της λαροτρεκτινίμης σε υποστρώματα του CYP2B6

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη επάγει το CYP2B6. Η συγχορήγηση της λαροτρεκτινίμης με υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους.

Επίδραση της λαροτρεκτινίμης σε άλλα υποστρώματα μεταφορέων

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη είναι ένας αναστολέας του OATP1B1. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα του OATP1B1 (π.χ. βαλσαρτάνη, στατίνες. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί εάν η συγχορήγηση της λαροτρεκτινίμης με υποστρώματα του OATP1B1 μπορεί να αυξήσει την έκθεσή τους.

Επίδραση της λαροτρεκτινίμης στα υποστρώματα των PXR ρυθμιζόμενων ενζύμων

In vitro μελέτες υποδεικνύουν πως η λαροτρεκτινίμη είναι αδύναμος επαγωγέας στα PXR ρυθμιζόμενα ένζυμα (π.χ. οικογένεια CYP2C και UGT). Συγχορήγηση της με υποστρώματα CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19 (π.χ. ρεπαγλανίδη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη ή ομεπραζόλη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η λαροτρεκτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που λαμβάνουν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, ο κίνδυνος βλάβης του εμβρύου δεν μπορεί να αποκλειστεί όταν χορηγείται λαροτρεκτινίμη σε έγκυο γυναίκα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας με το VITRAKVI.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση. Καθώς προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η λαροτρεκτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικά επιδρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που λαμβάνουν συστηματικά επιδρώντα ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης με μη έγκυο γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται όπως χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το VITRAKVI και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά την τελική δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση λαροτρεκτινίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του VITRAKVI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λαροτρεκτινίμη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με VITRAKVI και για 3 ημέρες μετά την τελική δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της λαροτρεκτινίμης στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το VITRAKVI έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ζάλη και κόπωση σε ασθενείς που έλαβαν λαροτρεκτινίμη, κυρίως Βαθμού 1 και 2 κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθούν εύλογα ότι η θεραπεία με το VITRAKVI δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) του VITRAKVU με σειρά φθίνουσας συχνότητας ήταν αυξημένη ALT (32%), κόπωση (30%), δυσκοιλιότητα (29%), αυξημένη AST (27%), ζάλη (26%), έμετος (23%), αναιμία (23%), και ναυτία (22%).

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν Βαθμού 1 ή 2. Ο Βαθμός 4 ήταν ο υψηλότερος βαθμός που αναφέρθηκε για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν σε μειωμένο αριθμό ουδετεροφίλων (1%), ALT αυξημένη AT (1%) και AST αυξημένη (<1%). Ο υψηλότερος βαθμός που αναφέρθηκε ήταν ο Βαθμός 3 για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν σε αναιμία, σωματικό βάρος αυξημένο, κόπωση, ζάλη, παραισθησία, μυϊκή αδυναμία, ναυτία, μυαλγία, διαταραχή της βάρδισης, έμετος και αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 που αναφέρθηκαν συνέβησαν σε λιγότερο από 5% των ασθενών, με εξαίρεση την αναιμία (8%). Μόνιμη διακοπή του VITRAKVI για ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία, ανεξάρτητα από το πού αποδίδονται έγινε στο 5% των ασθενών (μία περίπτωση ανά ΑΕ ALT αυξημένης, AST αυξημένης, αδενοκαρκινώματος του χοληφόρου πόρου, διαταραχής της βάρδισης, διάτρησης του εντέρου, ίκτερου, εξέλιξης κακοήθους νεοπλασματος, μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων, απόφραξης λεπτού εντέρου, συμπίεσης νωτιαίου μυελού και ιογενούς λοίμωξης). Οι πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε μείωση της δόσης προέκυψαν τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του VITRAKVI αξιολογήθηκε σε 196 ασθενείς θετικούς για σύντηξη TRK σε μία από τρεις συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές, Μελέτες 1, 2 («NAVIGATE») και 3 («SCOUT»). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασφάλειας αφορούσαν ασθενείς με διάμεση ηλικία 37,5 ετών (εύρος: 0,1, 84) με το 37% να είναι παιδιατρικοί ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία για τον πληθυσμό συνολικής ασφάλειας ήταν 9,3 μήνες (εύρος: 0,10, 51,6).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (n=196) που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα.

Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε θετικούς για σύντηξη TRK ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI στη συνιστώμενη δόση (πληθυσμός συνολικής ασφάλειας, n=196)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί 3 και 4
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	
	Συχνές		Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) ^α
	Όχι συχνές		Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη	
	Συχνές	Διαταραχή της βάδισης Παραισθησία	Ζάλη Παραισθησία
	Όχι συχνές		Διαταραχή της βάδισης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	
	Συχνές	Δυσγευσία ^β	
	Όχι συχνές		Ναυτία Έμετος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία	
	Συχνές	Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	
	Συχνές		Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	
	Συχνές	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη ^α Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη ^α Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)

^α Αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 4

^β Η ADR δυσγευσία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους «δυσγευσία» και «διαταραχή της γεύσης»

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε θετικούς για σύντηξη TRK παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI στη συνιστώμενη δόση (n=73). Όλοι οι βαθμοί

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Βρέφη και μικρά παιδιά (n=29) ^α	Παιδιά (n=30) ^β	Έφηβοι (n=14) ^γ	Παιδιατρικοί ασθενείς (n=73)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)	Αναιμία Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος (Ουδετεροπενία) Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος (Λευκοπενία)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές			Ζάλη	
	Συχνές		Ζάλη Παραισθησία Διαταραχή της βάδισης	Παραισθησία	Ζάλη Παραισθησία Διαταραχή της βάδισης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος	Ναυτία Έμετος	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Έμετος
	Συχνές		Δυσγευσία	Δυσκοιλιότητα	Δυσγευσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές		Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία	Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	Κόπωση	Κόπωση	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους) Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους) Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη
	Συχνές		Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	Σωματικό βάρος αυξημένο (Μη φυσιολογική αύξηση βάρους)	

- ^α Βρέφη/μικρά παιδιά (28 ημερών έως 23 μηνών): αναφέρθηκαν δύο αντιδράσεις Βαθμού 4 μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία). Οι αντιδράσεις Βαθμού 3 περιλάμβαναν επτά περιπτώσεις μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία), τρεις περιπτώσεις Αναιμίας, τρεις περιπτώσεις Σωματικού βάρους αυξημένου (Μη φυσιολογικής αύξησης βάρους) και από μία περίπτωση ALT αυξημένης και Εμέτου.
- ^β Παιδιά (2 έως 11 ετών): δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 4. Αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις Βαθμού 3 μείωσης στον αριθμό των ουδετεροφίλων (Ουδετεροπενία), και από μία περίπτωση Παραισθησίας και Μυαλγίας.
- ^γ Έφηβοι (12 έως <18 ετών): δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 3 και 4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νευρολογικές αντιδράσεις

Στη βάση δεδομένων συνολικής ασφάλειας (n=196), η νευρολογική αντίδραση με τον μεγαλύτερο βαθμό που παρατηρήθηκε ήταν Βαθμού 3, η οποία παρατηρήθηκε σε πέντε (3%) ασθενείς και περιλάμβανε ζάλη (δύο ασθενείς, 1%), παραισθησία (δύο ασθενείς, 1%), και διαταραχή της βάδισης (ένας ασθενής, <1%). Η συνολική επίπτωση ήταν 26% για τη ζάλη, 8% για την παραισθησία και 4% για τη διαταραχή της βάδισης. Οι νευρολογικές αντιδράσεις που οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης περιλάμβαναν ζάλη (2%), παραισθησία (1%), και διαταραχή της βάδισης (<1%). Ένας ασθενής διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω Βαθμού 3 διαταραχής της βάδισης. Σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία, οι ασθενείς με ενδείξεις αντικαρκινικής δραστηριότητας οι οποίοι χρειάστηκαν μείωση της δόσης μπόρεσαν να συνεχίσουν τη λήψη σε μειωμένη δόση ή/και σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Στη βάση δεδομένων συνολικής ασφάλειας (n=196), η αύξηση τρανσαμινασών με τον μεγαλύτερο βαθμό που παρατηρήθηκε ήταν Βαθμού 4 αύξηση της ALT σε 2 ασθενείς (1%) και αύξηση της AST σε 1 ασθενή (<1%). Βαθμού 3 αυξήσεις της ALT και της AST σε 4 (2%) και 2 (1%) από τους ασθενείς, αντίστοιχα. Οι πλειονότητα των αυξήσεων Βαθμού 3 ήταν παροδικές, εμφανίστηκαν κατά τον πρώτο ή τον δεύτερο μήνα της θεραπείας και υποχώρησαν σε Βαθμού 1 κατά τους μήνες 3-4. Βαθμού 2 αυξήσεις της ALT και της AST παρατηρήθηκαν σε 10 (5%) και 8 (4%) των ασθενών, αντίστοιχα, και Βαθμού 1 αυξήσεις της ALT και της AST παρατηρήθηκαν σε 47 (24%) και 41 (21%) ασθενείς, αντίστοιχα.

Αυξήσεις της ALT και της AST που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης παρουσιάστηκαν σε 10 (5%) ασθενείς και σε 8 (4%) ασθενείς, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω Βαθμού 3-4 αυξήσεων της ALT και της AST.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Από τους 196 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το VITRAKVI, 73 (37%) ασθενείς ήταν ηλικίας 28 ημερών έως 18 ετών. Από αυτούς τους 73 ασθενείς, 40% ήταν 28 ημερών έως <2 ετών (n=29), 41% ήταν 2 ετών έως <12 ετών (n=30), και 19% ήταν 12 ετών έως <18 ετών (n=14). Το προφίλ ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό (<18 ετών) ήταν σύμφωνο ως προς τους τύπους των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε σοβαρότητα (βλ. Πίνακα 3) και υποχώρησαν χωρίς τροποποίηση της δόσης ή διακοπή του VITRAKVI. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έμετος (38% έναντι 15% στους ενήλικες), μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (16% έναντι 11% στους ενήλικες), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων (27% έναντι 7% στους ενήλικες), και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (12% έναντι 4% στους ενήλικες) ήταν πιο συχνές στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Από τους 196 στον πληθυσμό συνολικής ασφάλειας που έλαβαν VITRAKVI, 35 (18%) ασθενείς ήταν 65 ετών και άνω και 10 (5%) ασθενείς ήταν 75 ετών και άνω. Το προφίλ ασφάλειας στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών) είναι σύμφωνο με εκείνο που παρατηρείται στους νεότερους ασθενείς. Η ανεπιθύμητη ενέργεια διαταραχή της βάδισης (11% έναντι 5% σε όλους τους ενήλικες) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία με το VITRAKVI. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να αντιμετωπίζουν την κατάσταση συμπτωματικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, Κωδικός ATC: L01XE53.

Μηχανισμός δράσης

Η λαροτρεκτινίμη είναι ένας ανταγωνιστής της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και επιλεκτικός αναστολέας της κινάσης των υποδοχέων τροπομυοσίνης (TRK), ο οποίος σχεδιάστηκε ορθολογικά για να αποφεύγει τη δραστηριότητα με κινάσες εκτός στόχου. Ο στόχος της λαροτρεκτινίμης είναι η οικογένεια πρωτεϊνών TRK που περιλαμβάνει τις TRKA, TRKB και TRKC οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια *NTRK1*, *NTRK2* και *NTRK3*, αντίστοιχα. Σε ένα ευρύ πάνελ προσδιορισμών κεκαθαμένων ενζύμων, η λαροτρεκτινίμη ανέστειλε τις TRKA, TRKB και TRKC με τιμές IC₅₀ μεταξύ 5-11 nM. Η μόνη άλλη δραστηριότητα κινάσης συνέβη σε 100πλάσια υψηλότερες συγκεντρώσεις. Σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα όγκου, η λαροτρεκτινίμη κατέδειξε αντικαρκινική δραστηριότητα σε κύτταρα με στοιχειώδη ενεργοποίηση των πρωτεϊνών TRK που προέρχονται από συντηγείς γονιδίων, διαγραφή μιας ρυθμιστικής περιοχής πρωτεΐνης, ή σε κύτταρα με υπερέκφραση της πρωτεΐνης TRK.

Συμβάντα σύντηξης γονιδίων κοινού πλαισίου (in-frame) που προκύπτουν από χρωμοσωμικές αναδιατάξεις των ανθρώπινων γονιδίων *NTRK1*, *NTRK2* και *NTRK3* οδηγούν στον σχηματισμό των ογκογόνων πρωτεϊνών σύντηξης TRK. Αυτές οι προκύπτουσες νέες χιμαιρικές ογκογόνες πρωτεΐνες εκφράζονται άτυπα υποκινώντας τη στοιχειώδη δραστηριότητα κινάσης που ακολούθως ενεργοποιεί τις καθοδικές οδούς κυτταρικής σηματοδότησης που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση οδηγώντας σε θετικό καρκίνο σύντηξης TRK.

Έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις επίκτητης αντοχής μετά την εξέλιξη με αναστολείς TRK. Η λαροτρεκτινίμη είχε ελάχιστη δραστηριότητα σε κυτταρικές σειρές με σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή κινάσης TRKA, συμπεριλαμβανομένης της κλινικά αναγνωρισμένης μετάλλαξης επίκτητης αντοχής, G595R. Οι σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή κινάσης TRKC με κλινικά αναγνωρισμένη επίκτητη αντοχή στη λαροτρεκτινίμη συμπεριλαμβάνουν τις G623R, G696A και F617L.

Δεν είναι γνωστές οι μοριακές αιτίες για την προπρωτογενή ανθεκτικότητα στη λαροτρεκτινίμη. Συνεπώς δεν είναι γνωστό εάν η παρουσία ταυτόχρονου ογκογόνου οδηγού επιπρόσθετα της σύντηξης γονιδίων *NTRK* επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αναστολής TRK. Η μετρηθείσα επίπτωση οποιωνδήποτε ταυτόχρονων γονιδιωματικών τροποποιήσεων στην αποτελεσματικότητα της λαροτρεκτινίμη δίδεται παρακάτω (βλ. κλινική αποτελεσματικότητα).

Φαρμακοδυναμική επίδραση

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε 36 υγιείς ενήλικες που έλαβαν εφάπαξ δόσεις που κυμάνθηκαν από 100 mg έως 900 mg, το VITRAKVI δεν παράτεινε το διάστημα QT σε κάποιον κλινικά σχετικό βαθμό.

Η δόση των 200 mg αντιστοιχεί σε έκθεση κορυφής (C_{max}) παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με τη λαοτρεκτινίμη 100 mg BID σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Μια βράχυνση του QTcF παρατηρήθηκε με τη χορήγηση του VITRAKVI, με τη μέγιστη μέση επίδραση να παρατηρείται μεταξύ 3 και 24 ωρών μετά τη C_{max} , με μια γεωμετρική μέση μείωση του QTcF από την έναρξη -13,2 msec (εύρος -10 έως -15,6 msec). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Επισκόπηση των μελετών

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του VITRAKVI μελετήθηκαν σε τρεις πολυκεντρικές, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (Πίνακας 4). Οι μελέτες είναι ακόμα συνεχιζόμενες.

Σε ασθενείς με και χωρίς τεκμηριωμένη σύντηξη γονιδίων *NTRK* επιτράπηκε να συμμετέχουν στη Μελέτη 1 και στη Μελέτη 3 («SCOUT»). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 2 («NAVIGATE») έπρεπε να έχουν θετικό καρκίνο με σύντηξη TRK. Το σύνολο συγκεντρωτικής πρωτογενούς ανάλυσης της αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει 164 ασθενείς με θετικό καρκίνο σύντηξης TRK οι οποίοι εντάχθηκαν και στις τρεις μελέτες και είχαν μετρήσιμη νόσο όπως αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1, πρωτογενή όγκο εκτός του ΚΝΣ και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση λαοτρεκτινίμης από τον Ιούλιο 2019. Αυτοί οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη τυπική θεραπεία κατάλληλη για τον τύπο του όγκου και το στάδιο της νόσου τους ή, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θα έπρεπε να υποβληθούν σε ριζική χειρουργική επέμβαση (όπως ακρωτηριασμό μέλους, εκτομή προσώπου ή διαδικασία που θα προκαλούσε παράλυση) ή ήταν απίθανο να ανεχθούν ή να έχουν κλινικά σημαντικό όφελος από τις διαθέσιμες θεραπείες προτύπου περίθαλψης στο πλαίσιο της προχωρημένης νόσου. Οι κύριοι δείκτες εκβάσεων αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως καθορίστηκαν από μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (BIRC).

Επιπλέον, 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ και μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη υποβλήθηκαν σε θεραπεία στη μελέτη 2 («NAVIGATE») και στη μελέτη 3 («SCOUT»). Όλοι οι ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ είχαν λάβει προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή/και προηγούμενη συστηματική θεραπεία). Οι ανταποκρίσεις του όγκου αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1.

Η αναγνώριση των συντήξεων γονιδίων *NTRK* βασίστηκε στις μεθόδους μοριακών εξετάσεων αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) που χρησιμοποιήθηκε σε 166 ασθενείς, αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR) που χρησιμοποιήθηκε σε 9 ασθενείς, φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) που χρησιμοποιήθηκε σε 12 ασθενείς, και Nanostring σε 1 ασθενή, όπως διενεργούνται συνήθως στα πιστοποιημένα εργαστήρια.

Πίνακας 4: Κλινικές μελέτες που συνέβαλαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας σε συμπαγείς και πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Όνομασία της μελέτης, σχεδιασμός και πληθυσμός ασθενών	Δόση και μορφοποίηση	Τύποι όγκου που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας	n
<p>Μελέτη 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Μελέτη φάσης 1, ανοικτής επισήμανσης, κλιμάκωσης της δόσης και επέκτασης, όπου η φάση επέκτασης απαιτούσε όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> Ενήλικες ασθενείς (≥18 ετών) με προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> 	<p>Δόσεις έως 200 mg μία ή δύο φορές ημερησίως (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Θυρεοειδούς (n=4) Σιελογόνων αδένων (n=3) GIST (n=2)^α Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=2) NSCLC (n=1)^{β, γ} Άγνωστος πρωτογενής καρκίνος (n=1)</p>	13
<p>Μελέτη 2 «NAVIGATE» NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Φάσης 2, πολυεθνική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη όγκων τύπου «καλαθιού» Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ≥12 ετών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> 	<p>100 mg δύο φορές την ημέρα (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Θυρεοειδούς (n=23)^β Σιελογόνων αδένων (n=18) Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=16) NSCLC (n=11)^{β, γ} Ορθοκολικός (n=8) Πρωτογενής του ΚΝΣ (n=7) Μελάνωμα (n=6) Μαστού, μη εκκριτικός (n=3) Μαστού, εκκριτικός (n=2) GIST (n=2)^α Χοληφόρων (n=2) Παγκρέατος (n=2) SCLC (n=1)^{β, δ} Σκωληκοειδούς απόφυσης (n=1) Οστεοσάρκωμα (n=1) Ηπατικός^ε (n=1) Προστάτη (n=1)</p>	105
<p>Μελέτη 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Μελέτη φάσης 1/2, πολυεθνική, ανοικτής επισήμανσης, κλιμάκωσης της δόσης και επέκτασης, όπου η κοόρτη επέκτασης Φάσης 2 απαιτούσε προχωρημένους συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i>, συμπεριλαμβανομένου τοπικά προχωρημένου βρεφικού ινοσαρκώματος Παιδιατρικοί ασθενείς ≥1 μηνός έως 21 ετών με προχωρημένο καρκίνο ή με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ 	<p>Δόσεις έως 100 mg/m² δύο φορές την ημέρα (καψάκια 25 mg, 100 mg ή πόσιμο διάλυμα 20 mg/ml)</p>	<p>Βρεφικό ινοσάρκωμα (n=32) Σάρκωμα μαλακών μορίων (n=18) Πρωτογενής του ΚΝΣ (n=17) Οστεοσάρκωμα (n=1) Συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα (n=1) Μελάνωμα (n=1)</p>	70
Συνολικός αριθμός ασθενών (n)*			188

* αποτελούνται από 164 ασθενείς με αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου από IRC και 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου αστροκυτώματος, γλοιοβλαστώματος, γλοιώματος, γλοιονευρωνικών όγκων, νευρωνικών και μικτών νευρωνικών-γλοιικών όγκων και πρωτόγονου νευρο-εκτοδερμικού όγκου) με αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου από τον ερευνητή

^α GIST: στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού

^β μεταστάσεις στον εγκέφαλο παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς με NSCLC, 4 με καρκίνο του θυρεοειδούς, 2 με μελάνωμα, 1 ασθενή με SCLC και 1 με καρκίνο του μαστού (μη εκκριτικό)

^γ NSCLC: μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

^δ SCLC: μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

^ε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 164 ασθενείς με συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων *NTRK* που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 42 ετών (εύρος 0,1-84 ετών), 34% ηλικίας <18 ετών και 66% ηλικίας ≥18 ετών, 77% λευκοί και 49% άνδρες, και ECOG PS 0-1 (86%), 2 (12%) ή 3 (2%). Ενενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο τους, οριζόμενη ως χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Από αυτούς, 77% είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία με διάμεση τιμή 1 προηγούμενη συστηματική θεραπευτική αγωγή. Είκοσι δύο τοις εκατό όλων των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Από αυτούς τους 164 ασθενείς, οι πιο συχνοί τύποι όγκων που αντιπροσωπεύτηκαν ήταν σάρκωμα μαλακών μορίων (22%), βρεφικό ινοσάρκωμα (20%), καρκίνος του θυρεοειδούς (16%), όγκος των σιελογόνων αδένων (13%), και καρκίνος του πνεύμονα (8%).

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 24 ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ με σύντηξη γονιδίων *NTRK* που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 8 ετών (εύρος 1,3-79 ετών), 20 ασθενείς ηλικίας <18 ετών, και 4 ασθενείς ≥18 ετών, και 19 ασθενείς λευκοί και 11 ασθενείς άνδρες, και ECOG PS 0-1 (22 ασθενείς) ή 2 (1 ασθενής). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο τους, οριζόμενη ως χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Υπήρξε διάμεση τιμή 1 ληφθείσα προηγούμενη συστηματική θεραπευτική αγωγή.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, διάρκεια της ανταπόκρισης και χρόνο μέχρι την πρώτη ανταπόκριση, στον πληθυσμό πρωτογενούς ανάλυσης (n=164) και με την post-hoc προσθήκη των πρωτογενών όγκων ΚΝΣ (n=24) που είχε σαν αποτέλεσμα το συνολικό πληθυσμό (n=188), παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε συμπαγείς όγκους με και χωρίς πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ανάλυση σε συμπαγείς όγκους που δεν περιλαμβάνουν πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (n=164) ^α	Ανάλυση σε συμπαγείς όγκους που περιλαμβάνουν πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (n=188) ^{α, β}
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) % (n) [95% CI]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	19% (31)	18% (33)
Παθολογική πλήρης ανταπόκριση ^γ	5% (8)	4% (8)
Μερική ανταπόκριση (PR)	49% (80)	44% (83) ^δ
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανταπόκριση (διάμεση τιμή, μήνες) [εύρος]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Διάρκεια της ανταπόκρισης (διάμεση τιμή, μήνες) [εύρος] % με διάρκεια ≥12 μήνες % με διάρκεια ≥24 μήνες	Δ/επετ. [0,0+, 50,6+] 76% 67%	Δ/επετ. [0,0+, 50,6+] 74% 65%

Δ/επετ.: δεν επετεύχθη

+ υποδηλώνει σε εξέλιξη

^α Ανάλυση ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης κατά RECIST έκδ. 1.1 για συμπαγείς όγκους εκτός από πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (164 ασθενείς)

^β Αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1 για πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ (24 ασθενείς).

^γ Παθολογική CR ήταν μια CR που επετεύχθη από ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λαροτρεκτινίμη και ακολούθως υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή χωρίς βιώσιμα καρκινικά κύτταρα και με αρνητικά όρια στη μετεγχειρητική παθολογική αξιολόγηση. Η προεγχειρητική βέλτιστη ανταπόκριση για αυτούς τους ασθενείς ήταν προταξινομημένη παθολογική CR μετά τη χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v.1.1.

^δ Ένα επιπρόσθετο 1% (2 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ) είχαν μερικές ανταποκρίσεις, για τις οποίες εκκρεμεί επιβεβαίωση.

Πίνακας 6: Συνολική ανταπόκριση και διάρκεια της ανταπόκρισης κατά τύπο όγκου

Τύπος όγκου	Ασθενείς (n=88)	ORR		DOR		Εύρος (μήνες)
		%	95% CI	μήνες		
				≥ 12	≥ 24	
Σάρκωμα μαλακών μορίων ^α	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+
Βρεφικό ινοσάρκωμα ^α	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Θυρεοειδούς ^α	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Πρωτογενής ΚΝΣ ^β	24	21%	7%, 42%	Δ/επετ.	Δ/επετ.	1,7+, 10,1+
Σιελογόνων αδένων ^α	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Πνεύμονα ^α	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Παχέος εντέρου ^α	8	38%	9%, 76%	50%	Δ/επετ.	5,4+, 20,7+
Μελάνωμα ^α	7	43%	10%, 82%	50%	Δ/επετ.	1,9+, 23,2+
Μαστού ^{α,γ}	5	60%	15%, 95%	Δ/επετ.	Δ/επετ.	5,6+, 9,2+
Στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού ^α	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Οστεοσάρκωμα ^α	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Χολαγγειοκαρκίνωμα ^α	2	SD, M/εκτ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Παγκρέατος ^α	2	SD, SD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα ^α	1	100%	3%, 100%	100%	Δ/επετ.	20,8+
Άγνωστος πρωτογενής καρκίνος	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Σκωληκοειδούς απόφυσης ^α	1	SD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Ηπατικός	1	M/εκτ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.
Προστάτη	1	PD	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.	Δ/εφαρμ.

DOR: Διάρκεια της ανταπόκρισης

Δ/εφαρμ.: δεν εφαρμόζεται λόγω μικρών αριθμών ή έλλειψης ανταπόκρισης

M/εκτ.: μη εκτιμώμενο

Δ/επετ.: δεν επετεύχθη

PD: προοδευτική νόσος

SD: σταθερή νόσος

+ υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

^α ανάλυση ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης κατά RECIST 1.1

^β οι ασθενείς με πρωτογενή όγκο του ΚΝΣ αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RANO ή RECIST έκδ. 1.1

^γ με 3 ασθενείς να έχουν μη εκκριτικό (1 με πλήρη, 1 με μερική ανταπόκριση και 1 με προοδευτική νόσο) και 2 ασθενείς να έχουν εκκριτικό καρκίνο του μαστού (1 με μερική ανταπόκριση και 1 με σταθερή νόσο)

Λόγω της σπανιότητας του θετικού καρκίνου σύντηξης TRK, μελετήθηκαν ασθενείς σε πολλαπλούς τύπους όγκου με περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ορισμένους τύπους όγκου, προκαλώντας αβεβαιότητα στην εκτίμηση ORP ανά τύπο όγκου. Το ORR στον συνολικό πληθυσμό μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την αναμενόμενη ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο τύπο όγκου.

Στον ενήλικο υποπληθυσμό (n=109), το ORR ήταν 63%. Στον παιδιατρικό υποπληθυσμό (n=55), το ORR ήταν 91%.

Σε 165 ασθενείς με ευρύ μοριακό χαρακτηρισμό πριν από τη θεραπεία με λαροτροκτινίμη, το ORR σε 79 ασθενείς που είχαν άλλες γονιδιωματικές τροποποιήσεις επιπρόσθετα της σύντηξης γονιδίων *NTRK* ήταν 58%, και σε 86 ασθενείς χωρίς άλλες γονιδιωματικές τροποποιήσεις το ORR ήταν 74%.

Σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης

Το σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης αποτελούταν από 164 ασθενείς και δεν περιελάμβανε πρωτογενείς όγκους ΚΝΣ. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας πριν από την εξέλιξη της νόσου ήταν 14,7 μήνες (εύρος: 0,10 έως 51,6 μήνες) με βάση τη διακοπή του Ιουλίου 2019. Σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει VITRAKVI για 12 μήνες ή περισσότερο και 21% είχαν λάβει VITRAKVI για 24 μήνες ή περισσότερο, με συνεχιζόμενη παρακολούθηση κατά τον χρόνο της ανάλυσης.

Κατά τον χρόνο της ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί, ένα εκτιμώμενο 76% [95% CI: 67, 85] των ανταποκρίσεων διαρκούσαν 12 μήνες ή περισσότερο, και 67% [95% CI: 55, 78] των ανταποκρίσεων διαρκούσαν 24 μήνες ή περισσότερο. Ενενήντα τοις εκατό (90%) [95% CI: 85, 95] των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ήταν εν ζωή ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας και 82% [95% CI: 75, 90] μετά από δύο έτη με τη διάμεσο για τη συνολική επιβίωση να μην έχει ακόμα επιτευχθεί. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης ήταν 33,4 μήνες κατά τον χρόνο της ανάλυσης, με ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης 66% [95% CI: 58, 74] μετά από 1 έτος και 58% [95% CI: 48, 67] μετά από 2 έτη.

Η διάμεση μεταβολή στο μέγεθος του όγκου στο σύνολο πρωτογενούς συγκεντρωτικής ανάλυσης ήταν μια μείωση κατά 68%.

Ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ

Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων, από τους 24 ασθενείς με πρωτογενείς όγκους του ΚΝΣ, επιβεβαιωμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (21%) με 2 από τους 24 ασθενείς (8%) να παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση και 3 ασθενείς (12,5%) να παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση. Σε 2 επιπρόσθετους ασθενείς (8%), παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση η οποία δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί. Επιπροσθέτως 15 ασθενείς (63%) είχαν σταθερή νόσο. Δύο ασθενείς (8%) είχαν προοδευτική νόσο. Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων, ο χρόνος στη θεραπεία κυμαινόταν από 1,2 έως 21,4 μήνες και ήταν συνεχιζόμενη σε 15 από τους 24 ασθενείς, με έναν από αυτούς τους ασθενείς να λαμβάνει θεραπεία μετά την εξέλιξη.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στους ασθενείς με καρκίνο στους οποίους χορηγήθηκαν καψάκια VITRAKVI, επίπεδα κορυφής (C_{max}) της λαροτρεκτινίμης στο πλάσμα επετεύχθησαν περίπου 1 ώρα μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 3 ώρες και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 8 ημερών με συστηματική συσσώρευση 1,6 φορές. Στη συνιστώμενη δόση των 100 mg λαμβανόμενη δύο φορές την μέρα, η αριθμητική μέση C_{max} (\pm τυπική απόκλιση) σταθεροποιημένης κατάστασης και η ημερήσια AUC στους ενήλικες ήταν 914 ± 445 ng/ml και 5410 ± 3813 ng*h/ml, αντίστοιχα. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν πως η λαροτρεκτινίμη δεν είναι αποτελεί υπόστρωμα ούτε για το OATP1B1 ούτε για το OATP1B3.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάζει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των CYP.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η λαροτρεκτινίμη δεν αναστέλλει τους μεταφορείς BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 και MATE2-K σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάζει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων.

Απορρόφηση

Το VITRAKVI διατίθεται ως σκεύασμα καψακίου και πόσιμου διαλύματος.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαροτρεκτινίμης ήταν 34% (εύρος: 32% έως 37%) μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg. Σε υγιείς ενήλικες, η AUC της λαροτρεκτινίμης στο σκεύασμα πόσιμου διαλύματος ήταν παρόμοια με το καψάκιο, με τη C_{max} κατά 36% υψηλότερη με το σκεύασμα πόσιμου διαλύματος.

Η C_{max} της λαροτρεκτινίμης μειώθηκε κατά περίπου 35% ενώ δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε VITRAKVI μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας σε σύγκριση με την C_{max} και την AUC μετά από ολονύκτια νηστεία.

Επίδραση των παραγόντων αύξησης του γαστρικού pH στη λαροτρεκτινίμη

Η λαροτρεκτινίμη έχει διαλυτότητα που εξαρτάται από το pH. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι σε όγκους υγρού σχετικούς με τον γαστρεντερικό (ΓΕ) σωλήνα, η λαροτρεκτινίμη είναι πλήρως διαλυτή σε ολόκληρο το εύρος pH του ΓΕ σωλήνα. Συνεπώς, η λαροτρεκτινίμη είναι απίθανο να επηρεαστεί από τροποποιητικούς παράγοντες του pH.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της λαροτρεκτινίμης σε υγιείς ενήλικες ήταν 48 l μετά από ενδοφλέβια χορήγηση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg. Η δέσμευση της λαροτρεκτινίμης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν περίπου 70% και ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Ο λόγος συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν περίπου 0,9.

Βιομετασχηματισμός

Η λαροτρεκτινίμη μεταβολίστηκε κυρίως από το CYP3A4/5 *in vitro*. Μετά από χορήγηση από του στόματος δόσης 100 mg ραδιοσημασμένης λαροτρεκτινίμης σε υγιείς ενήλικες, αμετάβλητη λαροτρεκτινίμη (19%) και ένα Ο-γλυκουρονίδιο που σχηματίζεται μετά την απώλεια του τμήματος υδροξυπυρρολιδινου-ουρίας (26%) ήταν τα κύρια κυκλοφορούντα ραδιενεργά συστατικά του φαρμάκου.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της λαροτρεκτινίμπης στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg VITRAKVI δύο φορές την ημέρα ήταν περίπου 3 ώρες. Η μέση κάθαρση (CL) της λαροτρεκτινίμπης ήταν περίπου 34 l/h μετά από ενδοφλέβια χορήγηση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg VITRAKVI.

Απέκκριση

Μετά την από του στόματος χορήγηση 100 mg ραδιοσημασμένης λαροτρεκτινίμπης σε υγιείς ενήλικες, 58% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 39% ανακτήθηκε στα ούρα και, όταν χορηγήθηκε δόση IV μικροϊχνηθέτη σε συνδυασμό με από του στόματος δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης, 35% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα, ενώ 53% ανακτήθηκε στα ούρα. Το κλάσμα που απεκκρίθηκε ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα ήταν 29% μετά τη δόση του IV μικροϊχνηθέτη, γεγονός που υποδεικνύει ότι η άμεση νεφρική απέκκριση ευθύνεται για το 29% της συνολικής κάθαρσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) πλάσματος της λαροτρεκτινίμπης μετά από μια εφάπαξ δόση σε υγιείς ενήλικες ήταν ανάλογες προς τη δόση έως τα 400 mg και ελαφρώς μεγαλύτερες από ανάλογες σε δόσεις 600 έως 900 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού, η έκθεση (C_{max} και AUC) στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 μηνός έως < 3 μηνών) στη συνιστώμενη δόση των 100 mg/m² με μέγιστο τα 100 mg BID ήταν 3 φορές υψηλότερη από ότι εκείνη στους ενήλικες (≥18 χρονών) που έλαβαν τη δόση των 100 mg BID. Στη συνιστώμενη δόση, το C_{max} σε παιδιατρικούς ασθενείς (≥3 μηνών έως <12 χρονών) ήταν υψηλότερη από ότι σε ενήλικες, αλλά η AUC ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Για παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτεροι των 12 ετών, είναι πιθανό η συνιστώμενη δόση να δώσει παρόμοια C_{max} και AUC όπως αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Είναι περιορισμένα τα δεδομένα που ορίζουν την έκθεση σε μικρά παιδιά (1 μήνα έως <6 χρονών) at the στη συνιστώμενη δόση (n=33).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στους ηλικιωμένους. ΦΚ δεδομένα είναι διαθέσιμα μόνο σε 2 ασθενείς άνω των 65 ετών.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε υγιείς ενήλικες μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία αντιστοιχισμένους για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος και φύλο. Όλα τα άτομα έλαβαν μια εφάπαξ δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης. Αύξηση στην AUC_{0-inf} της λαροτρεκτινίμπης παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κατά 1,3, 2 και 3,2 φορές, αντίστοιχα, έναντι εκείνων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η C_{max} παρατηρήθηκε ότι αυξάνεται ελαφρώς κατά 1,1, 1,1 και 1,5 φορές, αντίστοιχα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτούσε αιμοδιάλυση (αιμοκάθαρση), καθώς και σε υγιείς ενήλικες μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία αντιστοιχισμένους για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος και φύλο. Όλα τα άτομα έλαβαν μια εφάπαξ δόση 100 mg λαροτρεκτινίμπης. Αύξηση στη C_{max} και στην AUC_{0-inf} της λαροτρεκτινίμπης κατά 1,25 και 1,46 φορές, αντίστοιχα, παρατηρήθηκε στα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το φύλο δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της λαροτρεκτινίμπης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν υπήρξαν αρκετά δεδομένα για να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση της φυλής στη συστηματική έκθεση της λαροτρεκτινίμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Η συστηματική τοξικότητα αξιολογήθηκε σε μελέτες με ημερήσια από του στόματος χορήγηση για έως 3 μήνες σε αρουραίους και πιθήκους. Δοσοπεριοριστικές δερματικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν μόνο στους αρουραίους και ευθύνονταν κυρίως για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Δεν παρατηρήθηκαν δερματικές αλλοιώσεις στους πιθήκους.

Κλινικά σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας ήταν δοσοπεριοριστικά στους πιθήκους. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε σοβαρή τοξικότητα (STD10) σε δόσεις που αντιστοιχούν σε 1 έως 2 φορές την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Δεν παρατηρήθηκε σχετική συστηματική τοξικότητα στους πιθήκους σε δόσεις που αντιστοιχούν σε >10 φορές την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Εμβρυοτοξικότητα/τερατογένεση

Η λαροτρεκτινίμπη δεν ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική όταν χορηγήθηκε καθημερινά κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα, δηλ. που αντιστοιχούν σε 32 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (κουνέλια) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η λαροτρεκτινίμπη διαπερνά τον πλακούντα και στα δύο είδη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη λαροτρεκτινίμπη. Στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών, η λαροτρεκτινίμπη δεν είχε καμία ιστολογική επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών στους αρουραίους και τους πιθήκους στις υψηλότερες ελεγχθείσες δόσεις που αντιστοιχούν σε περίπου 7 φορές (αρσενικοί αρουραίοι) και 10 φορές (αρσενικοί πίθηκοι) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Επιπλέον, η λαροτρεκτινίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη σπερματογένεση στους αρουραίους.

Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν λιγότερα ωχρά σώματα, αυξημένη επίπτωση ανοίστρου και μειωμένο βάρος της μήτρας με ατροφία της μήτρας και αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των θηλυκών στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που αντιστοιχούν σε περίπου 3 φορές (θηλυκοί αρουραίοι) και περίπου 17 φορές (θηλυκοί πίθηκοι) την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Η λαροτρεκτινίμπη χορηγήθηκε σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 7 έως 70. Θνησιμότητα πριν τον απογαλακτισμό (πριν την PND 21) παρατηρήθηκε στο επίπεδο υψηλής δόσης, που αντιστοιχεί σε 2,5 έως 4 φορές την AUC στη συνιστώμενη δόση. Επιδράσεις στην ανάπτυξη και στο νευρικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε 0,5 έως 4 φορές την AUC στη συνιστώμενη δόση. Η αύξηση σωματικού βάρους ήταν μειωμένη στα αρσενικά και θηλυκά νεογνά πριν τον απογαλακτισμό, με αύξηση μετά τον απογαλακτισμό στα θηλυκά στο τέλος της έκθεσης, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους στα αρσενικά επίσης μετά τον απογαλακτισμό χωρίς ανάκαμψη. Η μείωση της ανάπτυξης των αρσενικών συσχετίστηκε με καθυστερημένη εφηβεία.

Οι επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα (δηλ. αλλοιωμένη λειτουργικότητα των πίσω άκρων και, πιθανώς, αυξήσεις στη σύγκλιση των βλεφάρων) έδειξαν μερική ανάκαμψη. Αναφέρθηκε επίσης μείωση στο ποσοστό κύησης παρά το κανονικό ζευγάριμα στο επίπεδο υψηλής δόσης.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λαροτρεκτινίμη.

Η λαροτρεκτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες αναστροφής βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και σε *in vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης θηλαστικών. Η λαροτρεκτινίμη ήταν αρνητική στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε ποντικούς στη μέγιστη ανεκτή δόση των 500 mg/kg.

Φαρμακολογική ασφάλεια

Η φαρμακολογική ασφάλεια της λαροτρεκτινίμης αξιολογήθηκε σε διάφορες *in vitro* και *in vivo* μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τις επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, ΚΝΣ, αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα σε διάφορα είδη. Η λαροτρεκτινίμη δεν είχε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στα διαστήματα του ΗΚΓ σε πθήκους μέσω τηλεμετρίας, σε εκθέσεις (C_{max}) που είναι περίπου 6 φορές η ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση. Η λαροτρεκτινίμη δεν έδειξε νευροσυμπεριφορικά ευρήματα στα ενήλικα ζώα (αρουραίοι, ποντικοί, πίθηκοι cynomolgus) σε έκθεση (C_{max}) τουλάχιστον 7 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση. Η λαροτρεκτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία στους αρουραίους, σε εκθέσεις (C_{max}) τουλάχιστον 8 φορές την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση. Στους αρουραίους, η λαροτρεκτινίμη επιτάχυνε την εντερική διέλευση και αύξησε τη γαστρική έκκριση και οξύτητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κεκαθαρισμένο ύδωρ
Σακχαρόζη
Υδροξυπροπυλοβηταδέξη
Γλυκερόλη (E 422)
Σορβιτόλη (E 420)
Νάτριο κιτρικό (E 331)
Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο (E 339)
Κιτρικό οξύ (E 330)
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Κάλιο σορβικό (E 202)
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218)
Αρωμα εσπεριδοειδών
Φυσικό άρωμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 30 ημέρες.
Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Υάλινη καραμελόχρωμη (τύπου III) φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με σφράγιση από πολυαιθυλένιο (PE).

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη των 100 ml πόσιμου διαλύματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης:

Σύριγγα για χορήγηση από στόματος

- Χρησιμοποιήστε κατάλληλη σύριγγα για χορήγηση από στόματος με σήμανση CE και προσαρμογέα φιάλης (διαμέτρου 28 mm) εάν εφαρμόζεται.
 - Για όγκους μικρότερους του 1 ml, χρησιμοποιήστε σύριγγα για χορήγηση από στόματος του 1 ml με διαβάθμιση ανά 0,1 ml.
 - Για όγκους 1 ml και υψηλότερους, χρησιμοποιήστε σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 5 ml με διαβάθμιση ανά 0,2 ml.
- Ανοίξτε τη φιάλη: πιέστε το πώμα της φιάλης και περιστρέψτε το αριστερόστροφα.
- Εισαγάγετε τον προσαρμογέα φιάλης μέσα στον λαιμό της φιάλης και διασφαλίστε ότι έχει στερεωθεί καλά.
- Πάρτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος και διασφαλίστε ότι το έμβολο είναι πλήρως πιεσμένο. Βάλτε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος μέσα στο άνοιγμα του προσαρμογέα. Αναποδογυρίστε τη φιάλη.
- Γεμίστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος με μια μικρή ποσότητα διαλύματος τραβώντας το έμβολο προς τα κάτω, στη συνέχεια ωθήστε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρέσετε τυχόν φυσαλίδες.
- Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω στη σήμανση διαβάθμισης που ισούται με την ποσότητα σε ml που έχει συνταγογραφηθεί.
- Γυρίστε τη φιάλη όρθια και αφαιρέστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος από τον προσαρμογέα φιάλης.
- Πιέστε αργά το έμβολο, κατευθύνοντας το υγρό προς το εσωτερικό της παρειάς για να επιτρέψετε τη φυσική κατάποση.
- Κλείστε τη φιάλη με το αρχικό πώμα της φιάλης (αφήνοντας τον προσαρμογέα τοποθετημένο).

Ρινογαστρικός σωλήνας σίτισης

- Χρησιμοποιήστε κατάλληλο ρινογαστρικό σωλήνα σίτισης. Η εξωτερική διάμετρος του ρινογαστρικού σωλήνα σίτισης πρέπει να επιλέγεται με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή. Η

τυπική διάμετρος σωλήνα, τα μήκη σωλήνα και οι παράγωγοι όγκοι αρχικής πλήρωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

- Η σίτιση πρέπει να διακοπεί και ο σωλήνας να εκπλυθεί με τουλάχιστον 10 ml νερού.
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Βλ. Εξαιρέσεις σχετικά με τα νεογνά και τους ασθενείς με περιορισμούς υγρών στο υποσημείωμα ακριβώς από κάτω.
- Μια κατάλληλη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του VITRAKVI στον ρινογαστρικό σωλήνα σίτισης.
Ο σωλήνας πρέπει να εκπλυθεί ξανά με τουλάχιστον 10 ml νερού για να διασφαλιστεί η χορήγηση του VITRAKVI και η εκκαθάριση του σωλήνα.
Νεογνά και παιδιά με περιορισμούς υγρών ενδέχεται να απαιτούν ελάχιστο όγκο έκπλυσης 0,5 έως 1 ml ή έκπλυση με αέρα για τη χορήγηση του VITRAKVI.
- Ξεκινήστε εκ νέου τη σίτιση.

Πίνακας 7: Συνιστώμενες διαστάσεις σωλήνα κατά ηλικιακή ομάδα

Ασθενής	Διάμετρος σωλήνα για τυπική σίτιση	Διάμετρος σωλήνα για σίτιση υψηλής πυκνότητας	Μήκος σωλήνα (cm)	Όγκος αρχικής πλήρωσης σωλήνα (ml)
Νεογνά	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Παιδιά	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Ενήλικες	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/003– VITRAKVI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η ανεξάρτητη - ιστολογίας αποτελεσματικότητα της λαροτρεκτινίμης καθώς και για να ερευνηθούν οι πρωτογενείς και δευτερογενείς μηχανισμοί αντίστασης, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει μία συγκεντρωτική ανάλυση για το αυξημένο μέγεθος δείγματος συμπεριλαμβανομένης της τελικής έκθεσης αποτελεσμάτων της μελέτης LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 Ιουνίου 2024
Για να ερευνηθεί περαιτέρω η μακροχρόνια τοξικότητα και τα αναπτυξιακά αποτελέσματα της λαροτρεκτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς, με ιδιαίτερη εστίαση στην νευροανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής λειτουργίας, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την τελική έκθεση αποτελεσμάτων της μελέτης LOXO-TRK-15003 (SCOUT) συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που πρόκυψαν από πενταετή παρακολούθηση.	31 Μαρτίου 2027
Για να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η κατάλληλη δόση που προτείνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει αναθεωρημένο μοντέλο pop PK δειγματίζοντας σε ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως 6 ετών από τη μελέτη LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	20 Σεπτεμβρίου 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια
λαροτροεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτροεκτινίμπη, που ισοδυναμεί με 25 mg λαροτροεκτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Καταπίνεται ολόκληρο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

VITRAKVI 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια
λαροτροεκτινίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτροεκτινίμνη, που ισοδυναμεί με 25 mg λαροτροεκτινίμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνεται ολόκληρο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια
λαροτροεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτροεκτινίμπη, που ισοδυναμεί με 100 mg λαροτροεκτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Καταπίνεται ολόκληρο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

VITRAKVI 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια
λαροτροκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει θεϊκή λαροτροκτινίμπη, που ισοδυναμεί με 100 mg λαροτροκτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνεται ολόκληρο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
λαροτροεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει θειική λαροτροεκτινίμπη, που ισοδυναμεί με 20 mg λαροτροεκτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: σακχαρόζη, E 420, E 1520, E 218. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 ml πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VITRAKVI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
λαροτροεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει θειική λαροτροεκτινίμπη, που ισοδυναμεί με 20 mg λαροτροεκτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: σακχαρόζη, E 420, E 1520, E 218. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 ml πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1385/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

VITRAKVI 25 mg σκληρά καψάκια
VITRAKVI 100 mg σκληρά καψάκια
λαροτρεκτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης έχει συνταχθεί για να απευθύνεται στο άτομο που παίρνει το φάρμακο. Εάν χορηγείτε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, παρακαλείστε να αντικαταστήσετε την αναφορά «σας» με «το παιδί σας/του παιδιού σας» σε ολόκληρο το κείμενο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VITRAKVI
3. Πώς να πάρετε το VITRAKVI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VITRAKVI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του

Το VITRAKVI περιέχει τη δραστική ουσία λαροτρεκτινίμη.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για τη θεραπεία συμπαγών όγκων (καρκίνου) σε διάφορα μέρη του σώματος, οι οποίοι προκαλούνται από μια μεταβολή στο γονίδιο της NTRK (κινάσης νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης NTRK).

Το VITRAKVI χρησιμοποιείται μόνο όταν

- αυτοί οι καρκίνοι είναι προχωρημένοι ή έχουν εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή εάν μια χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του καρκίνου είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές **και**
- δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές.

Πριν σας χορηγηθεί το VITRAKVI, ο γιατρός σας θα διενεργήσει μια εξέταση για να ελέγξει εάν έχετε την αλλοίωση στο γονίδιο NTRK.

Πώς λειτουργεί το VITRAKVI

Σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος οφείλεται σε αλλοιωμένο γονίδιο NTRK, αυτή η μεταβολή στο γονίδιο κάνει τον οργανισμό να παράγει μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη σύντηξης TRK, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και καρκίνο. Το VITRAKVI μπλοκάρει τη δράση των πρωτεϊνών σύντηξης TRK και έτσι μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Μπορεί επίσης να συμβάλει στη συρρίκνωση του καρκίνου.

Εάν έχετε οποιοδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το VITRAKVI ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VITRAKVI

Μην πάρετε το VITRAKVI

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λαροτρεκτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εξετάσεις και έλεγχοι

Το VITRAKVI μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των ηπατικών ενζύμων ALT και AST στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει το επίπεδο των ALT και AST και να ελέγχει πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας.

Άλλα φάρμακα και VITRAKVI

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το VITRAKVI ή το VITRAKVI μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών ή βακτηριακών λοιμώξεων τα οποία ονομάζονται ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing που ονομάζεται κετοκοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV τα οποία ονομάζονται αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ριφαμπουτίνη, εφαβιρένζη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης το οποίο ονομάζεται νεφαζοδόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας τα οποία ονομάζονται φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη
- ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης το οποίο ονομάζεται υπερικό (βαλσαμόχορτο - St. John's wort)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης το οποίο ονομάζεται ριφαμπικίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από ισχυρό πόνο το οποίο ονομάζεται αλφετανίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση οργάνου τα οποία ονομάζονται κικλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού το οποίο ονομάζεται κινιδίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών τα οποία ονομάζονται διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου το οποίο ονομάζεται φαιντανύλη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των ακούσιων κινήσεων ή ήχων το οποίο ονομάζεται πιμοζίδη

- ένα φάρμακο για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα που ονομάζεται βουπροπιόνη
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος που ονομάζονται ρεπαγλινίδη, τολβουταμίδη
- ένα φάρμακο που αποτρέπει θρόμβους αίματος που ονομάζεται βαρφαρίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει την ποσότητα του οξέος που παράγεται στο στομάχι που ονομάζεται ομεπραζόλη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να ελέγξει την υψηλή αρτηριακή πίεση που ονομάζεται βαλσαρτάνη
- μία ομάδα φαρμάκων που βοηθούν να μειωθεί η χοληστερόλη που ονομάζονται στατίνες
- ορμονικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη, βλ. παράγραφο «αντισύλληψη – για άνδρες και γυναίκες» παρακάτω.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Λήψη του VITRAKVI με τροφή και ποτό

Μην τρώτε γκρέιπ-φρουτ ή πίνετε χυμό γκρέιπ-φρουτ ενώ παίρνετε το VITRAKVI. Ο λόγος είναι ότι αυτό μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του VITRAKVI στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το VITRAKVI κατά τη διάρκεια της κύησης διότι η επίδραση του VITRAKVI στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστή.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 3 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Ο λόγος είναι ότι δεν είναι γνωστό εάν το VITRAKVI περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη – για άνδρες και γυναίκες

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα πρέπει να κάνει ένα τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους όταν παίρνετε το VITRAKVI και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση, εάν

- μπορείτε να μείνετε έγκυος. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία μέθοδο φραγμού, όπως προφυλακτικό
- κάνετε sex με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος

Ρωτήστε το γιατρό σας για την καλύτερη αντισυλληπτική μέθοδο για σας.

Οδήγηση, ποδηλασία και χειρισμός μηχανημάτων

Το VITRAKVI μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη ή κόπωση. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό, μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το VITRAKVI

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες (από 18 ετών)

- Η συνιστώμενη δόση του VITRAKVI είναι 100 mg (1 καψάκιο των 100 mg ή 4 καψάκια των 25 mg), δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας θα εξετάζει τη δόση σας και θα την αλλάζει όπως απαιτείται.

Παιδιά και έφηβοι

- Ο γιατρός του παιδιού σας θα προσδιορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας με βάση το ύψος και το βάρος του.
- Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg (1 καψάκιο των 100 mg ή 4 καψάκια των 25 mg), two times a day.
- Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάζει τη δόση και θα την αλλάζει όπως απαιτείται.

Ένα πόσιμο διάλυμα του VITRAKVI είναι διαθέσιμο για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια.

Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο

- Το VITRAKVI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Μην τρώτε γκρέιπ-φρουτ ή πίνετε χυμό γκρέιπ-φρουτ ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Καταπίνετε τα καψάκια VITRAKVI ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μην ανοίγετε, μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο καθώς έχει πολύ πικρή γεύση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VITRAKVI από την κανονική

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ή μεταβείτε σε νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν παραλείψετε μια δόση του VITRAKVI

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε ή εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το VITRAKVI

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πάρετε το VITRAKVI για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Εάν δεν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο σύμφωνα με τη συνταγογράφηση του γιατρού σας, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να **επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**:

- αίσθημα ζάλης (πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), μυρμήγκιασμα, μούδιασμα ή αίσθημα καψίματος στα χέρια και τα πόδια σας, δυσκολία να βαδίζετε κανονικά (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα). Θα μπορούσε να είναι συμπτώματα **προβλημάτων του νευρικού συστήματος**. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μπορεί να εμφανίσετε ωχρότητα και να αισθάνεστε τους παλμούς της καρδιάς σας, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- γριπώδη συμπτώματα συμπεριλαμβανομένου πυρετού, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- ναυτία ή έμετος
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στους μύες (μυαλγία)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- αυξημένος αριθμός ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος
- αύξηση βάρους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αλλαγή της γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- μυϊκή αδυναμία
- αυξημένος αριθμός αλκαλικής φωσφατάσης στις εξετάσεις αίματος (πολύ συχνή στα παιδιά).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το VITRAKVI

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση της φιάλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι τα καψάκια φαίνεται να έχουν υποστεί ζημιά.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το VITRAKVI

Η δραστική ουσία είναι η λαροτρεκτινίμη.

Κάθε καψάκιο VITRAKVI 25 mg περιέχει 25 mg λαροτρεκτινίμης (ως θειική).

Κάθε καψάκιο VITRAKVI 100 mg περιέχει 100 mg λαροτρεκτινίμης (ως θειική).

Τα άλλα συστατικά είναι:

Κέλυφος καψακίου:

- Ζελατίνη
- Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Μελάνι εκτύπωσης:

- Κομμέα λάκκας
- Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E 132)
- Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
- Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
- Διμεθικόνη

Εμφάνιση του VITRAKVI και περιεχόμενα της φιάλης

- Το VITRAKVI 25 mg παρέχεται ως λευκά, αδιαφανή, σκληρά καψάκια ζελατίνης (18 mm μήκος x 6 mm πλάτος), που φέρουν μπλε εκτύπωση με τον σταυρό της BAYER και την ένδειξη «LARO 25 mg» στο σώμα του καψακίου
- Το VITRAKVI 100 mg παρέχεται ως λευκά, αδιαφανή, σκληρά καψάκια ζελατίνης (22 mm μήκος x 7 mm πλάτος), που φέρουν μπλε εκτύπωση με τον σταυρό της BAYER και την ένδειξη «LARO 100 mg» στο σώμα του καψακίου

Κάθε κουτί περιέχει 1 πλαστική φιάλη ασφαλείας για παιδιά που περιέχει 56 σκληρά καψάκια ζελατίνης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 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-(0)297-28 06 66

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

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

VITRAKVI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
λαροτρεκτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης έχει συνταχθεί για να απευθύνεται στο άτομο που παίρνει το φάρμακο. Εάν χορηγείτε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, παρακαλείστε να αντικαταστήσετε την αναφορά «σας» με «το παιδί σας/του παιδιού σας» σε ολόκληρο το κείμενο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VITRAKVI
3. Πώς να πάρετε το VITRAKVI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VITRAKVI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το VITRAKVI και ποια είναι η χρήση του

Το VITRAKVI περιέχει τη δραστική ουσία λαροτρεκτινίμη.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για τη θεραπεία συμπαγών όγκων (καρκίνου) σε διάφορα μέρη του σώματος, οι οποίοι προκαλούνται από μια μεταβολή στο γονίδιο της NTRK (κινάσης νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης NTRK).

Το VITRAKVI χρησιμοποιείται μόνο όταν

- αυτοί οι καρκίνοι είναι προχωρημένοι ή έχουν εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή εάν μια χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του καρκίνου είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές **και**
- δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές.

Πριν σας χορηγηθεί το VITRAKVI, ο γιατρός σας θα διενεργήσει μια εξέταση για να ελέγξει εάν έχετε την αλλοίωση στο γονίδιο NTRK.

Πώς λειτουργεί το VITRAKVI

Σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος οφείλεται σε αλλοιωμένο γονίδιο NTRK, αυτή η μεταβολή στο γονίδιο κάνει τον οργανισμό να παράγει μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη σύντηξης TRK, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και καρκίνο. Το VITRAKVI μπλοκάρει τη δράση των πρωτεϊνών σύντηξης TRK και έτσι μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Μπορεί επίσης να συμβάλει στη συρρίκνωση του καρκίνου.

Εάν έχετε οποιοδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το VITRAKVI ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VITRAKVI

Μην πάρετε το VITRAKVI

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λαροτρεκτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εξετάσεις και έλεγχοι

Το VITRAKVI μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των ηπατικών ενζύμων ALT και AST στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει το επίπεδο των ALT και AST και να ελέγχει πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας.

Άλλα φάρμακα και VITRAKVI

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το VITRAKVI ή το VITRAKVI μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών ή βακτηριακών λοιμώξεων τα οποία ονομάζονται ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing που ονομάζεται κετοκοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV τα οποία ονομάζονται αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ριφαμπουτίνη, εφαβιρένζη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης το οποίο ονομάζεται νεφαζοδόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας τα οποία ονομάζονται φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη
- ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης το οποίο ονομάζεται υπερικό (βαλσαμόχορτο - St. John's wort)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης το οποίο ονομάζεται ριφαμπικίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από ισχυρό πόνο το οποίο ονομάζεται αλφετανίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση οργάνου τα οποία ονομάζονται κικλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού το οποίο ονομάζεται κινιδίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών τα οποία ονομάζονται διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου το οποίο ονομάζεται φαιντανύλη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των ακούσιων κινήσεων ή ήχων το οποίο ονομάζεται πιμοζίδη

- ένα φάρμακο για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα που ονομάζεται βουπροπιόνη
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος που ονομάζονται ρεπαγλινίδη, τολβουταμίδη
- ένα φάρμακο που αποτρέπει θρόμβους αίματος που ονομάζεται βαρφαρίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει την ποσότητα του οξέος που παράγεται στο στομάχι που ονομάζεται ομεπραζόλη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να ελέγξει την υψηλή αρτηριακή πίεση που ονομάζεται βαλσαρτάνη
- μία ομάδα φαρμάκων που βοηθούν να μειωθεί η χοληστερόλη που ονομάζονται στατίνες
- ορμονικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη, βλ. παράγραφο «αντισύλληψη – για άνδρες και γυναίκες» παρακάτω.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Λήψη του VITRAKVI με τροφή και ποτό

Μην τρώτε γκρέιπ-φρουτ ή πίνετε χυμό γκρέιπ-φρουτ ενώ παίρνετε το VITRAKVI. Ο λόγος είναι ότι αυτό μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του VITRAKVI στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το VITRAKVI κατά τη διάρκεια της κύησης διότι η επίδραση του VITRAKVI στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστή.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 3 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Ο λόγος είναι ότι δεν είναι γνωστό εάν το VITRAKVI περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη – για άνδρες και γυναίκες

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα πρέπει να κάνει ένα τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους όταν παίρνετε το VITRAKVI και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση, εάν

- μπορείτε να μείνετε έγκυος. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία μέθοδο φραγμού, όπως προφυλακτικό
- κάνετε sex με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος

Ρωτήστε το γιατρό σας για την καλύτερη αντισυλληπτική μέθοδο για σας.

Οδήγηση, ποδηλασία και χειρισμός μηχανημάτων

Το VITRAKVI μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη ή κόπωση. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό, μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το VITRAKVI περιέχει:

- **σακχαρόζη:** μπορεί να είναι επιβλαβές στα δόντια. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- 22 mg **σορβιτόλης** σε κάθε δόση του 1 ml. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς ή το παιδί σας έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.
- λιγότερο από 1 mmol **νατρίου** (ή 23 mg) ανά 5 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».
- 1,2 mg **προπυλενογλυκόλης** σε 1 ml. Εάν το μωρό σας είναι ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν του δώσετε αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα εάν στο μωρό χορηγούνται κι άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη.
- **παραϋδροξυ-βενζοϊκή ένωση:** μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

3. Πώς να πάρετε το VITRAKVI

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες (από 18 ετών)

- Η συνιστώμενη δόση του VITRAKVI είναι 100 mg (5 ml), δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας θα εξετάζει τη δόση σας και θα την αλλάζει όπως απαιτείται.

Παιδιά και έφηβοι

- Ο γιατρός του παιδιού σας θα προσδιορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας με βάση το ύψος και το βάρος του.
- Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg (5 mL), δύο φορές την ημέρα
- Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάζει τη δόση και θα την αλλάζει όπως απαιτείται.

Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο

- Το VITRAKVI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Μην τρώτε γκρέιπ-φρουτ ή πίνετε χυμό γκρέιπ-φρουτ ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Μαζί με αυτό το φάρμακο θα χρειαστείτε έναν προσαρμογέα φιάλης (διαμέτρου 28 mm) και μια σύριγγα η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση φαρμάκων από το στόμα. Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα του 1 ml με διαβαθμίσεις των 0,1 ml για δόσεις μικρότερες του 1 ml. Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα των 5 ml με διαβαθμίσεις των 0,2 ml για δόσεις 1 ml ή παραπάνω.
- Πιέστε το πώμα της φιάλης και περιστρέψτε το αριστερόστροφα για να ανοίξετε τη φιάλη.
- Βάλτε τον προσαρμογέα φιάλης μέσα στον λαιμό της φιάλης και βεβαιωθείτε ότι έχει στερεωθεί καλά.
- Ωθήστε το έμβολο τελείως μέσα στη σύριγγα και στη συνέχεια βάλτε τη σύριγγα μέσα στο άνοιγμα του προσαρμογέα. Αναποδογυρίστε τη φιάλη.
- Γεμίστε τη σύριγγα με μια μικρή ποσότητα διαλύματος τραβώντας το έμβολο προς τα κάτω, στη συνέχεια ωθήστε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρέσετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες που βρίσκονται μέσα στη σύριγγα.
- Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω στη σήμανση διαβάθμισης που ισούται με τη δόση σε ml που έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας.
- Γυρίστε τη φιάλη όρθια και αφαιρέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα.
- Βάλτε τη σύριγγα μέσα στο στόμα, με τέτοιον τρόπο ώστε να δείχνει προς το εσωτερικό του μάγουλου – αυτό θα σας βοηθήσει να καταπιείτε το φάρμακο με φυσικό τρόπο. Πιέστε το έμβολο αργά προς τα μέσα.
- Τοποθετήστε το πώμα της φιάλης και κλείστε σφιχτά τη φιάλη – αφήστε τον προσαρμογέα μέσα στη φιάλη.

Εάν είναι απαραίτητο, το VITRAKVI μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σίτισης. Για λεπτομέρειες σχετικά με το πώς να το πράξετε, παρακαλείστε να ρωτήσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VITRAKVI από την κανονική

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ή μεταβείτε σε νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν παραλείψετε μια δόση του VITRAKVI

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε ή εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το VITRAKVI

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πάρετε το VITRAKVI για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Εάν δεν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο σύμφωνα με τη συνταγογράφηση του γιατρού σας, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να **επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**:

- αίσθημα ζάλης (πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), μυρμηγκιασμα, μούδιασμα ή αίσθημα καψίματος στα χέρια και τα πόδια σας, δυσκολία να βαδίζετε κανονικά (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα). Θα μπορούσε να είναι συμπτώματα **προβλημάτων του νευρικού συστήματος**.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μπορεί να εμφανίσετε ωχρότητα και να αισθάνεστε τους παλμούς της καρδιάς σας, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- γριπώδη συμπτώματα συμπεριλαμβανομένου πυρετού, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- ναυτία ή έμετος
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στους μύες (μυαλγία)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- αυξημένος αριθμός ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος
- αύξηση βάρους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αλλαγή της γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- μυϊκή αδυναμία
- αυξημένος αριθμός αλκαλικής φωσφατάσης στις εξετάσεις αίματος (πολύ συχνή στα παιδιά).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το VITRAKVI

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση της φιάλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Από τη στιγμή που ανοιχτεί η φιάλη, πρέπει να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εντός 30 ημερών από το άνοιγμα.
- Μην πάρετε το φάρμακο εάν η φιάλη ή το πόμα της φιάλης φαίνεται να έχει υποστεί ζημιά ή διαρροή.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το VITRAKVI

Η δραστική ουσία είναι η λαροτρεκτινίμη.

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg λαροτρεκτινίμης (ως θειική).

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Κεκαθαρισμένο ύδωρ
- Σακχαρόζη
- Υδροξυπροπυλοβεταδέξη
- Γλυκερόλη(E 422)
- Σορβιτόλη (E 420)
- Νάτριο κιτρικό (E 331)
- Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο (E 339)
- Κιτρικό οξύ (E 330)
- Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
- Κάλιο σοβικό (E 202)
- Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστερας (E 218)
- Άρωμα εσπεριδοειδών
- Φυσικό άρωμα

Βλ. «Το VITRAKVI περιέχει:» στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του VITRAKVI και περιεχόμενα της φιάλης

Το VITRAKVI είναι ένα διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί πόσιμο διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη ασφαλείας για παιδιά που περιέχει 100 ml πόσιμου διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 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-(0)297-28 06 66

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

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.