PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži larotrektinibsulfat, što odgovara 25 mg larotrektiniba.

VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži larotrektinibsulfat, što odgovara 100 mg larotrektiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
Bijele, neprozirne, tvrde želatinozne kapsule, veličine 2 (18 mm dugačke x 6 mm široke), s plavo otisnutim križem „BAYER“ i „25 mg“ na tijelu kapsule.

VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule
Bijele, neprozirne, tvrde želatinozne kapsule, veličine 0 (22 mm dugačke x 7 mm široke), s plavo otisnutim križem „BAYER“ i „100 mg“ na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VITRAKVI je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima koji pokazuju fuziju gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK),
- koji imaju lokalno uznapredovalu ili metastaziranu bolest ili u kojih bi kirurška resekcija vjerojatno mogla rezultirati teškim morbiditetom te
- za koje nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom VITRAKVI moraju započeti liječnici s iskustvom u primjeni antitumorskih terapija.

Prije početka liječenja lijekom VITRAKVI mora se validiranim testom potvrditi prisutnost fuzijskog gena *NTRK* u uzorku tumora.

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza u odraslih je 100 mg larotrektiniba dvaput na dan do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Pedijatrijska populacija
Doziranje u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnoj površini tijela (engl. *body surface area*, BSA). Preporučena doza u pedijatrijskih bolesnika je 100 mg/m^2 larotrektiniba dvaput na dan, uz maksimalno 100 mg po dozi, do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti uzeti dozu, ne smije istodobno uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu. Potrebno je da bolesnici uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ako povraća nakon uzimanja doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu kako bi nadoknadio onu koju je povratio.

Prilagodba doze
Kod svih nuspojava 2. stupnja može se nastaviti s doziranjem, iako se savjetuje pozorno praćenje bolesnika da se toksičnost ne bi pogoršala.

Kod svih nuspojava 3. ili 4. stupnja osim odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije:
- Primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je prekinuti do povlačenja nuspojave ili njezina poboljšanja do početnog stanja ili 1. stupnja. Ako se nuspojava povuče u roku od 4 tjedna, nastavite primjenu lijeka sa sljedećom prilagođenom dozom.
- Ako se nuspojava ne povuče u roku od 4 tjedna, primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava

Prilagodba doze	Odrasli i pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela najmanje 1,0 m^2	Pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela manja od 1,0 m^2
Prva	75 mg dvaput na dan	75 mg/m^2 dvaput na dan
Druga	50 mg dvaput na dan	50 mg/m^2 dvaput na dan
Treća	100 mg jedanput na dan	25 mg/m^2 dvaput na dan[a]

[a] Pedijatrijski bolesnici koji primaju 25 mg/m^2 dvaput na dan trebaju ostati na toj dozi čak i ako im se površina tijela poveća na više od 1,0 m^2 tijekom liječenja. Maksimalna doza pri trećoj prilagodbi doze treba biti 25 mg/m^2 dvaput na dan.

Primjenu lijeka VITRAKVI u bolesnika koji ne mogu tolerirati lijek nakon tri prilagodbe doze potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze u slučaju odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze i liječenja lijekom VITRAKVI u slučaju odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije

Laboratorijski parametri	Preporučene mjere
Porast ALT-a i/ili AST-a 2. stupnja (> 3 x GGN a ≤ 5 x GGN)	- Nakon što se opazi 2. stupanj toksičnosti, često ponavljajte laboratorijske pretrage sve do oporavka kako bi se utvrdilo je li potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu.
Porast ALT-a i/ili AST-a 3. stupnja (> 5 x GGN a ≤ 20 x GGN) ili Porast ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja (> 20 x GGN) uz bilirubin < 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje do povlačenja nuspojave ili poboljšanja do početnog stanja. Često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. Ako se nuspojava ne povuče, trajno prekinite liječenje. - Ako se nuspojava povuče, nastavite s primjenom sljedeće prilagođene doze. Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - Ako nakon nastavka primjene dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja, trajno prekinite liječenje.
ALT i/ili AST ≥ 3 x GGN uz bilirubin ≥ 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje i često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. - Razmotrite trajni prekid liječenja. - Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - U slučaju nastavka liječenja, počnite sa sljedećom nižom dozom. Nakon ponovnog početka primjene često kontrolirajte jetrenu funkciju. - Ako se nakon nastavka liječenja nuspojava ponovi, trajno prekinite liječenje.

ALT alanin aminotransferaza
AST aspartat aminotransferaza
GGN gornja granica normale

Posebne populacije

Starije osobe
Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) do teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre početnu dozu lijeka VITRAKVI potrebno je sniziti za 50 %. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4
Ako je potrebna istodobna primjena s jakim inhibitorom CYP3A4, dozu lijeka VITRAKVI treba sniziti za 50 %. Nakon što je od prekida primjene inhibitora proteklo vrijeme od 3 do 5 poluvijekova eliminacije, primjenu lijeka VITRAKVI treba nastaviti u dozi u kojoj se uzimao prije početka primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

VITRAKVI je namijenjen za peroralnu primjenu.

VITRAKVI je dostupan kao kapsula ili oralna otopina, koje imaju jednaku oralnu bioraspoloživost i smiju se primjenjivati jedna umjesto druge.

Bolesniku je potrebno savjetovati da proguta cijelu kapsulu s čašom vode. Zbog gorkog okusa, kapsula se ne smije otvarati, žvakati ili drobiti.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje, ali se ne smiju uzimati s grejpom ili sokom od grejpa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost u tumorskim vrstama

Korist lijeka VITRAKVI utvrđena je u ispitivanjima s jednom skupinom ispitanika koja obuhvaćaju relativno mali uzorak bolesnika čiji tumori pokazuju fuziju gena *NTRK*. Povoljni učinci lijeka VITRAKVI prikazani su na temelju ukupne stope i trajanja odgovora u ograničenom broju vrsta tumora. Učinak može biti kvantitativno različit ovisno o vrsti tumora, kao i o istodobnim genetskim promjenama (vidjeti dio 5.1). Iz tih razloga lijek VITRAKVI potrebno je koristiti samo ako nema mogućnosti liječenja za koje je utvrđena klinička korist ili kad su takve mogućnosti iscrpljene (tj. nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja).

Neurološke reakcije

U bolesnika koji primaju larotrektinib bile su prijavljene neurološke reakcije uključujući omaglicu, poremećen hod i paresteziju (vidjeti dio 4.8). Većina neuroloških reakcija pojavila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Potrebno je razmotriti privremeni prekid, sniženje doze ili potpuni prestanak primjene lijeka VITRAKVI ovisno o težini i upornosti trajanja tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji primaju larotrektinib opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije uključujući povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Povišenje vrijednosti ALT-a i AST-a većinom se javilo unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti uz povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine te povišenja vrijednosti bilirubina $\geq$ 2 x GGN. U bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama privremeno prekinite primjenu, prilagodite dozu ili trajno prekinite liječenje lijekom VITRAKVI, ovisno o težini nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je provjeriti funkciju jetre uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin prije prve doze, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, zatim jedanput mjesečno tijekom sljedećih 6 mjeseci liječenja, a potom periodično za vrijeme trajanja liječenja. U bolesnika u kojih se razvilo povišenje transaminaza potrebno je češće provoditi pretrage (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4/P-gp-a

Izbjegavajte istodobnu primjenu jakih ili umjerenih induktora CYP3A4/P-gp-a s lijekom VITRAKVI zbog rizika od smanjene izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju za vrijeme uzimanja lijeka VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na larotrektinib

Učinak inhibitora CYP3A, P-gp-a i BCRP-a na larotrektinib
Larotrektinib je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A, P-gp-a i BCRP-a (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom, telitromicinom, troleandomicinom, vorikonazolom ili grejpom) može povećati koncentracije larotrektiniba u plazmi (vidjeti dio 4.2).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s itrakonazolom (jakim inhibitorom CYP3A i inhibitorom P-gp-a i BCRP-a) u dozi od 200 mg jedanput na dan tijekom 7 dana povećala C_{max} larotrektiniba 2,8 puta, a AUC 4,3 puta.
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s jednokratnom dozom od 600 mg rifampicina (inhibitora P-gp-a i BCRP-a) povećala C_{max} larotrektiniba 1,8 puta, a AUC 1,7 puta.

Učinak induktora CYP3A i P-gp-a na larotrektinib
Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A i jakim induktorima P-gp-a (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom ili gospinom travom) može smanjiti koncentracije larotrektiniba u plazmi i treba je izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s rifampicinom (jakim induktorom CYP3A i P-gp-a) u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 11 dana smanjila C_{max} larotrektiniba za 71 %, a AUC za 81 %. Nema kliničkih podataka o učinku umjerenih induktora, ali očekuje se smanjenje izloženosti larotrektiniba.

Učinci larotrektiniba na druge tvari

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP3A
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena lijeka VITRAKVI (100 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) povećala C_{max} i AUC oralno primijenjenog midazolama 1,7 puta u usporedbi s primjenom samo midazolama, što ukazuje na to da je larotrektinib slabi inhibitor CYP3A.
Nužan je oprez kod istodobne primjene supstrata CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanila, ciklosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa ili takrolimusa) u bolesnika koji uzimaju lijek VITRAKVI. Ako je u bolesnika koji uzimaju VITRAKVI potrebna istodobna primjena tih supstrata CYP3A s uskim terapijskim indeksom, možda će biti potrebno sniziti doze supstrata CYP3A zbog nuspojava.

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP2B6
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib inducira CYP2B6. Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom) može smanjiti izloženost tim supstratima.

Učinak larotrektiniba na supstrate drugih prijenosnika
Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je larotrektinib inhibitor OATP1B1. Nisu provedena klinička ispitivanja za istraživanje interakcija sa supstratima OATP1B1. Stoga se ne može isključiti može li

istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima OATP1B1 (npr. valsartan, statini) povećati njihovu izloženost.

Utjecaj larotrektiniba na supstrate PXR reguliranih enzima
In vitro ispitivanja ukazuju na to da je larotrektinib slab induktor PXR reguliranih enzima (npr. CYP2C skupine i UGT-a). Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ili omeprazol) može smanjiti njihovu izloženost.

Hormonski kontraceptivi
Trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva. Stoga je ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

S obzirom na njegov mehanizam djelovanja, ne može se isključiti štetno djelovanje na fetus kod primjene larotrektiniba u trudnica. Žene reproduktivne dobi moraju se testirati na trudnoću prije početka liječenja lijekom VITRAKVI.
Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. S obzirom da trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva, ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno je savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.
Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni larotrektiniba u trudnica.
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka VITRAKVI tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se larotrektinib/metaboliti u majčino mlijeko.
Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.
Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom VITRAKVI i tijekom 3 dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učinku larotrektiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze nisu opaženi relevantni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VITRAKVI ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji primaju larotrektinib prijavljeni su omaglica i umor, uglavnom 1. i 2. stupnja, tijekom prva 3 mjeseca liječenja. To može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima tijekom tog razdoblja. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok ne budu u razumnoj mjeri sigurni da terapija lijekom VITRAKVI na njih nema štetan učinak (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) na lijek VITRAKVI slijedom prema sve manjoj učestalosti bile su povišen ALT (33 %), povišen AST (31 %), povraćanje (28 %), anemija (27 %), konstipacija (27 %), proljev (25 %), mučnina (23 %), umor (22 %) i omaglica (20 %).
Većina nuspojava bile su 2. ili 3. stupnja. Četvrti stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju sniženje broja neutrofila (2 %), povišenje ALT-a, povišenje AST-a, sniženje broja leukocita, sniženje broja trombocita, mišićnu slabost i povišenje alkalne fosfataze u krvi (svaka < 1 %). Treći stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju anemiju (7 %), povećanje tjelesne težine (4 %), proljev (3 %), poremećen hod (1 %) i umor, omaglicu, paresteziju, mučninu, mialgiju i povraćanje (svaka < 1 %).
Liječenje lijekom VITRAKVI trajno je prekinuto zbog nuspojava nastalih tijekom liječenja u 2 % bolesnika (2 slučaja sniženog broja neutrofila, po jedan slučaj povišenja ALT-a, povišenja AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, mišićne slabosti, umora i mučnine). Većina nuspojava koje su dovele do sniženja doze nastala je u prva tri mjeseca liječenja.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka VITRAKVI bila je procijenjena u 335 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK, u jednom od tri klinička ispitivanja koja su još u tijeku, ispitivanju 1, 2 („NAVIGATE“) i 3 („SCOUT“) te nakon stavljanja lijeka u promet. Populacija u ispitivanju sigurnosti primjene sastojala se od bolesnika čiji je medijan dobi iznosio 39,0 godina (raspon: 0,1; 90), s time da su pedijatrijski bolesnici činili 37 % populacije. Medijan trajanja liječenja u cjelokupnoj populaciji (n=335) u ispitivanju sigurnosti primjene iznosio je 14,5 mjeseci (raspon: 0,0; 75,2).
Nuspojave prijavljene u bolesnika (n=335) liječenih lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 3 i tablici 4.

Nuspojave su kategorizirane prema klasifikaciji organskih sustava.
Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1,000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (cjelokupna populacija u ispitivanju sigurnosti; n = 335) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Svi stupnjevi	Stupnjevi 3 i 4
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	
	često	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija)[a]
	manje često		snižen broj leukocita (leukopenija)[a,b] snižen broj trombocita (trombocitopenija)[a]
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica	
	često	poremećen hod parestezija	poremećen hod
	manje često		omaglica parestezija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	
	često	disgeuzija[c]	proljev
	manje često		povraćanje mučnina
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	oštećenje jetre[d]	oštećenje jetre[a]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija	
	često	mišićna slabost	
	manje često		mialgija mišićna slabost[a, b]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	
	manje često		umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)	
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT)[a] povišena aspartat aminotransferaza (AST)[a] povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)
	manje često		povišena alkalna fosfataza u krvi[a, b]

[a] Prijavljene su nuspojave 4. stupnja
[b] Učestalost svakog stupnja bila je manja od < 1 %
[c] Nuspojava disgeuzija uključuje preporučene pojmove „disgeuzija“ i „poremećaj okusa“
[d] Uključuje slučajeve s vrijednostima ALT/AST ≥ 3 x GGN i bilirubina ≥ 2 x GGN

Tablica 4: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u pedijatrijskih bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (n = 124); svi stupnjevi

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Dojenčad i mala djeca (n=42)[a]	Djeca (n=59)[b]	Adolescenti (n=23)[c]	Pedijatrijski bolesnici (n=124)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)
	često		snižen broj trombocita (trombocitopenija)	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često			omaglica	
	često	omaglica	omaglica parestezija poremećen hod	parestezija poremećen hod	omaglica parestezija poremećen hod
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev
	često		disgeuzija		disgeuzija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često		mialgija	mialgija	
	često		mišićna slabost	mišićna slabost	mialgija mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	umor	umor	umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi
	često		povišena alkalna fosfataza u krvi	povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	

[a] Dojenčad/mala djeca (28 dana do 23 mjeseca): prijavljeno je 5 reakcija 4. stupnja smanjenog broja neutrofila (neutropenija) i 2 povišene alkalne fosfataze u krvi. Reakcije 3. stupnja uključivale su 12 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 3 slučaja anemije, povišenog ALT-a i povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini), po 2 slučaja povišene alkalne fosfataze u krvi, proljeva i povraćanja te 1 slučaj povišenog AST-a.

[b] Djeca (2-11 godina): prijavljena je 1 reakcija 4. stupnja smanjenog broja leukocita. Prijavljene reakcije 3. stupnja uključivale su 6 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 2 slučaja anemije i proljeva te po 1 slučaj povišenog ALT-a, povišenog AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini), parestezije i mialgije.

[c] Adolescenti (12 do <18 godina): nisu prijavljene reakcije 4. stupnja. Reakcije 3. stupnja prijavljene su u po 1 slučaju umora, poremećenog hoda i mišićne slabosti.

Opis odabranih nuspojava

Neurološke reakcije
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženih neuroloških nuspojava bio je 3. ili 4. stupanj, zabilježen u 10 (3 %) bolesnika, a uključivao je poremećen hod (4 bolesnika, 1 %), omaglicu (3 bolesnika, < 1 %) i paresteziju (3 bolesnika, < 1 %). Ukupna učestalost iznosila je 20 % za omaglicu, 7 % za paresteziju i 5 % za poremećen hod. Neurološke reakcije koje su dovele do prilagodbe doze ili privremenog prekida primjene uključivale su omaglicu (< 1 %) i paresteziju (< 1 %). U jednog je bolesnika liječenje trajno prekinuto zbog poremećenog hoda 3. stupnja. U svim slučajevima, osim jednog, bolesnici s dokazanim antitumorskim djelovanjem kojima je stanje zahtijevalo sniženje doze, mogli su nastaviti primati lijek u sniženoj dozi i/ili rjeđem rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost
U bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin.
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženog povišenja transaminaza bio je 4. stupanj povišenja ALT-a u 6 bolesnika (2 %) i AST-a u 3 bolesnika (1 %). 3. stupanj povišenja ALT-a pojavio se u 17 (5 %), a AST-a u 16 (5 %) bolesnika. Većina povišenja 3. stupnja bila je prolazna, a pojavila se u prva tri mjeseca liječenja i smanjila se na 1. stupanj do 3.-4. mjeseca. Povišenja ALT-a i AST-a 2. stupnja bila su opažena u 34 (10 %), odnosno 32 (10 %) bolesnika, a povišenja ALT-a i AST-a 1. stupnja bila su opažena u 157 (47 %), odnosno 158 (47 %) bolesnika.
Povišenja ALT-a i AST-a koja su dovela do prilagodbi doza ili privremenog prekida primjene nastala su u 13 (5 %), odnosno 12 (5 %) bolesnika (vidjeti dio 4.4). Jedan je bolesnik trajno prekinuo liječenje zbog povišenja ALT-a i AST-a 3.-4. stupnja.
U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti s povišenjima ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine i povišenjima bilirubina ≥ 2 x GGN. U nekim je slučajevima primjena lijeka VITRAKVI privremeno prekinuta pa nastavljena u nižoj dozi, dok je u drugim slučajevima liječenje trajno prekinuto (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijski bolesnici
Od 335 bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI, 124 (37 %) bolesnika bilo je u dobi od rođenja do < 18 godina (n=13 u dobi od rođenja do < 3 mjeseca, n=4 u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 mjeseci, n=17 u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 12 mjeseci, n=8 u dobi od ≥ 12 mjeseci do < 2 godine, n=27 u dobi od ≥ 2 godine do < 6 godina, n=32 u dobi od ≥ 6 godina do < 12 godina, n=23 u dobi od ≥ 12 godina do < 18 godina). Većina nuspojava bila je 1. ili 2. stupnja težine i povukle su se bez prilagodbe doze lijeka VITRAKVI ili prekida liječenja. Nuspojave 3. ili 4. stupnja težine općenito su češće opažene u bolesnika mlađih od 6 godina. Prijavljene su u 69 % bolesnika u dobi od rođenja do < 3 mjeseca te u 48 % bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 godina. Prijavljeno je da je smanjen broj neutrofila doveo do prekida uzimanja ispitivanog lijeka, prilagodbe doze te prekida doziranja.

Starije osobe
Od 335 bolesnika u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene koja je primala lijek VITRAKVI, 65 (19 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 20 (6 %) bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Sigurnosni profil u starijih bolesnika (≥ 65 godina) sukladan je onome koji se vidi u mlađih bolesnika. Nuspojave u vidu omaglice (32 % naspram 28 % u svih odraslih), anemije (32 % naspram 25 % u svih odraslih), mišićne slabosti (14 % naspram 11 % u svih odraslih) i poremećenog hoda (8 % naspram 5 % u svih odraslih) bile su češće u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem lijekom VITRAKVI su ograničena. Simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju primijeniti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici i imunomodulirajući lijekovi, antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EX12.

Mehanizam djelovanja

Larotrektinib je adenozin-trifosfat (ATP)-kompetitivni i selektivni inhibitor tropomiozin-receptor-kinaze (engl. *tropomyosin receptor kinase*, TRK) koji je namjerno oblikovan tako da se izbjegne djelovanje na neciljne kinaze. Ciljna molekula za larotrektinib je obitelj TRK proteina koja se sastoji od TRKA, TRKB i TRKC kodiranih genima *NTRK1*, *NTRK2* odnosno *NTRK3*. U širokom panelu testova s pročišćenim enzimima, larotrektinib je inhibirao TRKA, TRKB i TRKC, uz vrijednosti IC_{50} između 5 i 11 nM. Jedino drugo djelovanje na kinaze dogodilo se pri 100 puta višim koncentracijama. U *in vitro* i *in vivo* modelima tumora larotrektinib je pokazao antitumorsko djelovanje u stanicama s konstitutivnom aktivacijom TRK proteina nastalom zbog fuzije gena, delecije regulatorne proteinske domene ili u stanicama s pretjeranom ekspresijom TRK proteina.

Fuzija gena unutar otvorenog okvira čitanja (engl. *in-frame*) koja je posljedica kromosomske preraspodjele ljudskih gena *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3* dovodi do stvaranja onkogenih fuzijskih TRK proteina. Tako nastali novi kimerički onkogeni proteini izražavaju se na aberantan način, potičući konstitutivnu aktivnost kinaze i posljedično aktivirajući nizvodne stanične signalne puteve uključene u staničnu proliferaciju i preživljenje, što dovodi do nastanka tumora pozitivnog na fuzijski protein TRK.

Nakon progresije su uočene stečene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na TRK inhibitore. Larotrektinib je imao minimalnu aktivnost u staničnim linijama s točkastim mutacijama u domeni kinaze TRKA, uključujući klinički identificiranu stečenu mutaciju G595R. Točkaste mutacije u domeni kinaze TRKC s klinički identificiranom stečenom rezistencijom na larotrektinib uključuju G623R, G696A i F617L.

Molekularni uzroci primarne rezistencije na larotrektinib nisu poznati. Stoga nije poznato utječe li prisutnost popratnog onkogenog pokretača uz fuzijski gen *NTRK* na djelotvornost inhibicije TRK. U nastavku je naveden izmjereni utjecaj bilo kojih popratnih genomskih promjena na djelotvornost larotrektiniba (vidjeti kliničku djelotvornost).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca
U 36 zdravih odraslih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu u rasponu od 100 mg do 900 mg, VITRAKVI nije produljio QT-interval u klinički značajnoj mjeri.
Doza od 200 mg odgovara maksimalnoj izloženosti (C_{max}) sličnoj onoj uočenoj uz dozu larotrektiniba od 100 mg dva puta dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. Uz primjenu lijeka VITRAKVI uočeno je skraćenje QTcF s najjačim prosječnim utjecajem uočenim između 3 i 24 sata nakon postizanja C_{max} s geometrijskom srednjom vrijednošću skraćenja QTcF od -13,2 ms (raspon -10 do -15,6 ms) od početne vrijednosti. Klinički značaj ovih nalaza nije ustanovljen.

Klinička djelotvornost

Pregled ispitivanja
Djelotvornost i sigurnost lijeka VITRAKVI ispitane su u tri multicentrična, otvorena klinička ispitivanja s jednom skupinom provedena u odraslih i pedijatrijskih onkoloških bolesnika (tablica 5). Ispitivanja su još u tijeku.
U ispitivanju 1 i ispitivanju 3 („SCOUT“) smjeli su sudjelovati bolesnici s dokumentiranim fuzijskim genom *NTRK* i bez njega. Bolesnici uključeni u ispitivanje 2 („NAVIGATE“) morali su imati tumor pozitivan na fuzijski protein TRK. Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu djelotvornosti uključuje 272 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK uključena u sva tri ispitivanja koji su imali mjerljivu bolest prema kriterijima RECIST v1.1, primarni tumor izvan SŽS-a i primili su najmanje jednu dozu larotrektiniba do srpnja 2022. Ti su bolesnici morali prethodno primiti odgovarajuću standardnu terapiju za njihovu vrstu tumora i stadij bolesti ili koji su, prema mišljenju ispitivača, trebali biti podvrgnuti radikalnom kirurškom zahvatu (poput amputacije uda, resekcije lica ili postupka koji bi uzrokovao paralizu) ili vjerojatno ne bi podnijeli dostupnu standardnu terapiju ili izvukli klinički značajnu korist iz nje s obzirom na uznapredovalost bolesti. Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), koje je utvrđivalo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na maskirani način (engl. *blinded independent review committee*, BIRC).
Nadalje, 41 bolesnik s primarnim tumorima SŽS-a i mjerljivom bolešću na početku ispitivanja liječen je u ispitivanju 2 („NAVIGATE“) i ispitivanju 3 („SCOUT“). Četrdeset od 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a prethodno je liječeno od karcinoma (kirurškim zahvatom, radioterapijom i/ili prethodnom sistemskom terapijom). Odgovor tumora procijenio je ispitivač prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1.

Identifikacija fuzijskih gena *NTRK* oslanjala se na uzorke tkiva za molekularne metode sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) primijenjene u 276 bolesnika, lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR) primijenjenu u 14 bolesnika, fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) primijenjenu u 18 bolesnika te druge metode (sekvenciranje, Nanostring, Sangerovo sekvenciranje ili kromosomski mikročip) primijenjene u 5 bolesnika.

Tablica 5: Klinička ispitivanja koja su doprinijela analizama djelotvornosti kod solidnih i primarnih tumora SŽS-a

Naziv i dizajn ispitivanja i populacija bolesnika	**Doza i formulacija**	**Vrste tumora uključene u analizu djelotvornosti**	**n**
Ispitivanje 1 NCT02122913 • otvoreno ispitivanje faze 1 povišenja doze s proširenjem; faza proširenja zahtijevala je tumore s fuzijskim genom *NTRK* • odrasli bolesnici (≥ 18 godina) s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	doze do 200 mg jedanput ili dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	štitna žlijezda (n=4) žlijezda slinovnica (n=3) GIST (n=2)[a] sarkom mekog tkiva (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] nepoznat primarni tumor (n=1)	13
Ispitivanje 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 2 na raznim vrstama tumora • odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 12 godina s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	100 mg dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	sarkom mekog tkiva (n=27) štitna žlijezda (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] žlijezda slinovnica (n=22) debelo crijevo (n=18) primarni tumor SŽS-a (n=15) melanom (n=8)[b] gušterača (n=6) dojka, nesekretorni (n=6)[b] dojka, sekretorni (n=4) kolangiokarcinom (n=4) GIST (n=3)[a] prostata (n=2) crvuljak, atipični karcinoid pluća, sarkom kosti, cerviks, jetra[e], duodenum, zvukovod[b], želudac, jednjak, SCLC[b,d], rektum, timus, rak nepoznate primarne lokalizacije, urotel, maternica (svaki n=1)	179
Ispitivanje 3 „SCOUT“ NCT02637687 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 1/2 povišenja doze i proširenja; faza 2 proširenja zahtijevala je kohortu s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*, uključujući lokalno uznapredovali infantilni fibrosarkom • pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 1 mjeseca do 21 godine s uznapredovalim karcinomom ili primarnim tumorom SŽS-a	doze do 100 mg/m^2 dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	infantilni fibrosarkom (n=49) sarkom mekog tkiva (n=39)[b] primarni tumor SŽS-a (n=26) kongenitalni mezoblastični nefrom (n=2) sarkom kosti (n=2) štitna žlijezda (n=1) melanom (n=1) dojka, sekretorni (n=1)	121
Ukupni broj bolesnika (n)*			313

[*] sastoji se od 272 bolesnika s procijenjenim odgovorom tumora od strane IRC-a i 41 bolesnika s primarnim tumorima SŽS-a (uključujući astrocitom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronalne tumore, neuronalne i mješovite neuronalno-glijalne tumore te primitivni neuroektodermalni tumor, nespecificirani) s procijenjenim odgovorom tumora od strane ispitivača
[a] GIST: gastrointestinalni stromalni tumor
[b] metastaze u mozgu opažene su u nekih bolesnika sa sljedećim vrstama tumora: pluća (NSCLC, SCLC), štitne žlijezde, melanomom, dojke (nesekretorni), zvukovoda i sarkomom mekih tkiva
[c] NSCLC: karcinom ne-malih stanica pluća (engl. *non-small cell lung cancer*)
[d] SCLC: karcinom malih stanica pluća
[e] hepatocelularni karcinom

Početne značajke svih 272 bolesnika sa solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK* bile su sljedeće: medijan dobi 41 godina (raspon 0-90 godina); 35 % u dobi < 18 godina, a 65 % u dobi od ≥ 18 godina; 57 % bijelci i 49 % muškarci; te ECOG PS 0-1 (89 %), 2 (9 %) ili 3 (2 %). Devedeset dva posto bolesnika prethodno je primalo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Od njih je 72 % prethodno primilo sistemsku terapiju s medijanom od 1 prethodno primljenog terapijskog protokola. Dvadeset šest posto svih bolesnika prethodno nije primilo nikakvu sistemsku terapiju. U ta 272 bolesnika najčešće zastupljene vrste tumora bile su sarkom mekog tkiva (25 %), infantilni fibrosarkom (18 %), karcinom štitne žlijezde (11 %), karcinom pluća (10 %) i tumor žlijezde slinovnice (9 %).
Početne značajke 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a s fuzijskim genom *NTRK* prema procjeni ispitivača bile su sljedeće: medijan dobi 11 godina (raspon: 1-79 godina), 28 bolesnika u dobi < 18 godina i 13 bolesnika u dobi ≥ 18 godina, 28 bolesnika bili su bijelci, 20 bolesnika bilo je muškog spola, a ECOG status bio je 0-1 (36 bolesnika) ili 2 (4 bolesnika). Četrdeset bolesnika (98 %) prethodno je primilo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Prethodno su primili medijan od 1 sistemskog terapijskog protokola.

Rezultati djelotvornosti
Objedinjeni rezultati djelotvornosti za ukupnu stopu odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do prvog odgovora u populaciji za primarnu analizu (n=272) te nakon naknadnog dodatka primarnih tumora SŽS-a (n=41), rezultirajući objedinjenim skupom podataka (n=313), prikazani su u tablici 6 i tablici 7.

Tablica 6: Objedinjeni rezultati djelotvornosti u solidnih tumora uključujući ili izostavljajući primarne tumore SŽS-a

Parametar djelotvornosti	**Analiza u solidnih tumora izostavljajući primarne tumore SŽS-a (n = 272)[a]**	**Analiza u solidnih tumora uključujući primarne tumore SŽS-a (n = 313)[a, b]**
Ukupna stopa odgovora (ORR) % (n) [95 % CI]	67 % (182) [61; 72]	61 % (191) [55; 66]
Potpuni odgovor (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patološki potpuni odgovor[c]	5 % (13)	4 % (13)
Djelomični odgovor (PR)	39 % (107)	37 % (115)[d]
Vrijeme do prvog odgovora (medijan, mjeseci) [raspon]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trajanje odgovora (medijan, mjeseci) [raspon]	43,3 [0,0+; 65,4+]	41,5 [0,0+; 65,4+]
% s trajanjem ≥ 12 mjeseci	80 %	79 %
% s trajanjem ≥ 24 mjeseca	66 %	64 %
% s trajanjem ≥ 36 mjeseci	54 %	52 %

+ označava da još traje
[a] Analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za solidne tumore osim primarnih tumora SŽS-a (272 bolesnika)
[b] Procjena ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1 za primarne tumore SŽS-a (41 bolesnik)
[c] Patološki CR je CR koji su postigli bolesnici liječeni larotrektinibom te potom podvrgnuti kirurškoj resekciji nakon koje patološkom procjenom nakon zahvata nisu pronađene žive tumorske stanice, a margine su bile negativne. Najbolji odgovor prije operacije u ovih je bolesnika promijenjen u patološki CR nakon operacije prema kriterijima RECIST v1.1.

Tablica 7: Ukupna stopa i trajanje odgovora prema vrsti tumora*

Vrsta tumora	Bolesnici (n = 313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % CI	mjeseci			raspon (mjeseci)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom mekog tkiva	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilni fibrosarkom	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primarni tumor SŽS-a	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štitna žlijezda	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pluća	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Žlijezda slinovnica	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4; 59,1+
Debelo crijevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Dojka	11						
nesekretorni[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekretorni[b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanom	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Gušterača	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinalni stromalni tumor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalni mezoblastični nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29,4+; 44,5

DOR: trajanje odgovora
NR: nije postignuto
*nema dostupnih podataka za sljedeće vrste tumora: kolangiokarcinom (n=4); prostata, nepoznat primarni karcinom (svaki n=2); crvuljak, cerviks, jetra, duodenum, zvukovod, želudac, jednjak, rektum, timus, urotel, maternica (svaki n=1)
+ označava odgovor koji još traje
[a] analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za sve tipove tumora osim za bolesnike s primarnim tumorom SŽS-a koji su ocijenjeni procjenom ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1
[b] 3 bolesnika s potpunim odgovorom, 1 bolesnik s djelomičnim odgovorom
[c] 1 bolesnik s potpunim odgovorom, 2 bolesnika s djelomičnim odgovorom

Zbog male učestalosti tumora pozitivnih na fuzijski protein TRK ispitivani su bolesnici s različitim vrstama tumora s tim da je u skupinama s nekim vrstama tumora broj bolesnika bio ograničen, uzrokujući nesigurnu procjenu ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema vrsti tumora. ORR u ukupnoj populaciji ne mora izražavati očekivani odgovor u specifičnoj vrsti tumora.

U subpopulaciji odraslih (n = 178) ORR je bio 58 %. U pedijatrijskoj subpopulaciji (n=94) ORR je bio 84 %.

U 238 bolesnika sa širokom molekularnom karakterizacijom prije liječenja larotrektinibom, u 128 bolesnika koji su dodatno uz fuzijski gen *NTRK* imali druge genomske promjene ORR je bio 52 %, a u 110 bolesnika bez drugih genomskih promjena ORR je bio 76 %.

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu sastojao se od 272 bolesnika te nije uključivao primarne tumore SŽS-a. Medijan trajanja liječenja prije progresije bolesti iznosio je 19,6 mjeseci (raspon: od 0,10 do 75,2 mjeseca) na temelju prestanka prikupljanja podataka u srpnju 2022. godine. Pedeset sedam posto bolesnika primalo je VITRAKVI 12 mjeseci ili dulje, 34 % primalo je VITRAKVI 24 mjeseca ili dulje, a 21 % primalo je VITRAKVI 36 mjeseci ili dulje, s time da je u vrijeme analize praćenje još trajalo.
U vrijeme analize, medijan trajanja odgovora bio je 43,3 mjeseca (raspon: 0,0+ do 65,4+), 80 % [95 % CI: 74, 86] procijenjenih odgovora trajalo je 12 mjeseci ili dulje, 66 % [95 % CI: 58, 74] trajalo je 24 mjeseca ili dulje, a 51 % [95 % CI: 42, 60] odgovora trajalo je 36 mjeseci ili dulje. Osamdeset i šest posto (86 %) [95 % CI: 82, 90] liječenih bolesnika bilo je živo godinu dana nakon početka terapije, 77 % [95 % CI: 72, 82] dvije godine nakon početka terapije, a 72 % [95 % CI: 66, 78] nakon tri

godine, s tim da medijan ukupnog preživljenja nije još bio dosegnut. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u vrijeme analize bio je 30,8 mjeseci, sa stopom preživljenja bez progresije bolesti od 65 % [95 % CI: 59, 71] nakon godinu dana, 56 % [95 % CI: 49, 62] nakon dvije godine te 43 % [95 % CI: 36, 50] nakon tri godine.
Medijan promjene veličine tumora u objedinjenom skupu podataka za primarnu analizu pokazao je smanjenje za 79 %.

Bolesnici s primarnim tumorom SŽS-a

U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, u 9 od 41 bolesnika (22 %) s primarnim tumorom SŽS-a potvrđen je odgovor, s time da je u 1 od 41 bolesnika (2 %) zabilježen odgovor bio potpun, a u 8 bolesnika (20 %) djelomičan. Daljnjih 20 bolesnika (49 %) imalo je stabilnu bolest. Dvanaest bolesnika (29 %) imalo je progresivnu bolest. U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, raspon trajanja liječenja iznosio je 1,7 do 50,9 mjeseci i liječenje je još trajalo u 13 od 41 bolesnika, s tim da je u jednog od tih bolesnika liječenje nastavljeno nakon progresije bolesti.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s karcinomom koji su uzimali VITRAKVI u kapsulama, larotrektinib je postigao vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) približno 1 sat nakon doziranja. Poluvijek ($t_{½}$) iznosi približno 3 sata i stanje dinamične ravnoteže postiže se unutar 8 dana uz sistemsko nakupljanje od 1,6 puta. Pri preporučenoj dozi od 100 mg uzimanoj dvaput na dan, aritmetička srednja vrijednost (± standardna devijacija) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže i svakodnevni AUC u odraslih iznosili su 914 ± 445 ng/ml odnosno 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* ispitivanja pokazala su da larotrektinib nije supstrat za OATP1B1 ili OATP1B3.

In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih CYP-ova.
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira prijenosnike BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 i MATE2-K u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih prijenosnika.

Apsorpcija

VITRAKVI je dostupan u obliku kapsula i oralne otopine.
Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti larotrektiniba bila je 34 % (raspon: od 32 % do 37 %) nakon jednokratne oralne doze od 100 mg. U zdravih odraslih ispitanika, AUC larotrektiniba iz formulacije oralne otopine bila je slična onoj iz kapsule, s time da je C_{max} bio 36 % viši kod oralne otopine.
C_{max} larotrektiniba bio je snižen za približno 35 % i nije bilo utjecaja na AUC u zdravih ispitanika kojima je VITRAKVI bio primijenjen nakon visokokaloričnog obroka bogatog mastima u usporedbi s C_{max} i AUC nakon što su tijekom noći bili natašte.

Učinak lijekova koji povisuju želučani pH na larotrektinib
Topljivost larotrektiniba ovisi o pH. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je u tekućem volumenu relevantnom za gastrointestinalni trakt larotrektinib potpuno topljiv u cijelom rasponu pH u gastrointestinalnom traktu. Stoga nije vjerojatno da će lijekovi koji mijenjaju pH utjecati na larotrektinib.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije larotrektiniba u zdravih odraslih ispitanika iznosila je 48 l nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg. Vezanje larotrektiniba za proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je približno 70 % i nije ovisilo o koncentraciji lijeka. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosio je približno 0,9.

Biotransformacija

Larotrektinib je najviše bio metaboliziran pomoću CYP3A4/5 *in vitro*. Nakon oralne primjene jednokratne doze od 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, nepromijenjeni larotrektinib (19 %) i O-glukuronid koji nastaje nakon gubitka hidroksipirolidinskog dijela (26 %) bili su glavne sastavnice radioaktivnog lijeka u cirkulaciji.

Eliminacija

Poluvijek larotrektiniba u plazmi bolesnika s tumorima koji su primali 100 mg lijeka VITRAKVI dvaput na dan iznosio je približno 3 sata. Srednja vrijednost klirensa (CL) larotrektiniba iznosila je približno 34 l/h nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg lijeka VITRAKVI.

Izlučivanje

Nakon oralne primjene 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, 58 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 39 % u mokraći, a kad se intravenska doza mikroobilježivača dala zajedno sa 100 mg oralne doze larotrektiniba, 35 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 53 % u mokraći. Dio izlučen kao neizmijenjeni lijek u mokraći iznosio je 29 % nakon i.v. doze mikroobilježivača, pokazujući da je izravno izlučivanje putem bubrega činilo 29 % ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) larotrektiniba nakon jedne doze u zdravih odraslih ispitanika bile su proporcionalne dozi do 400 mg i nešto veće od proporcionalnih kod doza od 600 do 900 mg.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici
Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, izloženost (C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan bila je viša nego u odraslih (≥ 18 godina starosti) koji su dobivali dozu od 100 mg dvaput na dan (vidjeti tablicu 8).
Podaci o izloženosti u male djece (u dobi od 1 mjesec do < 2 godine starosti) u preporučenoj dozi su ograničeni (n=40).

Tablica 8: Izloženost (C_{max} i AUC na dan 1[a]) u bolesnika grupiranih po dobnim skupinama kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan

Dobna skupina	n=348[b]	Višekratnik promjene u usporedbi s bolesnicima ≥ 18 godina starosti [c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 do < 3 mjeseca	9	4,2	4,5
3 do < 6 mjeseci	4	2,6	2,5
6 do < 12 mjeseci	18	2,5	1,9
1 do < 2 godine	9	2,0	1,4
2 do < 6 godina	31	2,0	1,4
6 do < 12 godina	26	1,5	1,2
12 do < 18 godina	27	1,2	1,0
≥ 18 godina	224	1,0	1,0

[a] površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) za 24 sata na dan 1
[b] broj bolesnika od presječnog datuma prikupljanja podataka 26. 11. 2020.
[c] višekratnik promjene je omjer navedene dobne skupine prema skupini u dobi od ≥ 18 godina. Višekratnik promjene od 1 znači da nema razlike.

Starije osobe
Podaci u starijih osoba su ograničeni. Farmakokinetički podaci dostupni su samo za 2 bolesnika starija od 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima.
Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Opaženo je da se $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektiniba povećao 1,3 puta u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, 2 puta u bolesnika s umjerenim i 3,2 puta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre naspram onih s normalnom funkcijom jetre. Opaženo je blago povećanje C_{max} za 1,1, 1,1 odnosno 1,5 puta.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Farmakokinetičko ispitivanje bilo je provedeno u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su zahtijevali dijalizu, te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima. Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Povećanje C_{max} larotrektiniba od 1,25 puta i $AUC_{0\text{-}inf}$ od 1,46 puta bilo je opaženo u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega naspram onih s normalnom funkcijom bubrega.

Druge posebne populacije
Čini se da spol nije utjecao na farmakokinetiku larotrektiniba u klinički značajnoj mjeri. Nije bilo dovoljno podataka za ispitivanje mogućeg utjecaja etničke pripadnosti na sistemsku izloženost larotrektinibu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost bila je procijenjena u ispitivanjima svakodnevne oralne primjene u trajanju do 3 mjeseca na štakorima i majmunima. Kožne lezije koje su ograničavale dozu bile su opažene samo na štakorima i bile su glavni razlog mortaliteta i morbiditeta. Kožne lezije nisu bile opažene na majmunima.
Klinički znakovi gastrointestinalne toksičnosti ograničavale su dozu na majmunima. Na štakorima je bila opažena jaka toksičnost (STD10) pri dozama koje odgovaraju 1 do 2 puta većem AUC-u od onog kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije opažena značajna sistemska toksičnost na majmunima

pri dozama koje odgovaraju onima > 10 puta većima od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Embriotoksičnost/teratogenost

Larotrektinib nije bio ni teratogen ni embriotoksičan kad se svakodnevno davao u razdoblju organogeneze gravidnim ženkama štakora i kunića u dozama toksičnima za majku, tj. onima koje su 32 puta (štakor) i 16 puta (kunići) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Larotrektinib prelazi placentu kod obje vrste.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinka larotrektiniba na plodnost. U 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti, larotrektinib nije imao histološki učinak na reproduktivne organe mužjaka kod štakora i majmuna pri najvišim ispitanim dozama koje su bile približno 7 puta (mužjaci štakora) i 10 puta (mužjaci majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Isto tako, larotrektinib nije imao učinka na spermatogenezu u štakora.

U 1-mjesečnom ispitivanju ponovljenih doza na štakorima opaženo je manje žutih tijela, povećana incidencija anestrusa i smanjena težina maternice s atrofijom maternice i ti su učinci bili reverzibilni. Nisu bili opaženi učinci na reproduktivne organe ženki u 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima pri dozama koje su bile približno 3 puta (ženke štakora) i približno 17 puta (ženke majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.
Larotrektinib je primjenjivan na mladim štakorima od 7. do 70. dana nakon okota. Smrtnost prije odbića (prije 21. dana od okota) uočena je pri visokim dozama koje odgovaraju AUC-u 2,5 do 4 puta većem od onoga pri preporučenoj dozi. Utjecaj na rast i živčani sustav uočeni su pri razinama AUC-a koje su iznosile 0,5 do 4 puta AUC pri preporučenoj dozi. Prirast tjelesne težine bio je smanjen u ženske i muške mladunčadi prije odbića, s tim da je u ženki nakon odbića došlo do porasta na kraju izloženosti, dok se smanjen prirast tjelesne težine u mužjaka zadržao i nakon odbića, bez oporavka. Zaostatak u rastu u mužjaka bio je povezan s odgođenim pubertetom. Učinci na neurološki sustav (npr. promijenjena funkcionalnost stražnjih nogu i, vjerojatno, pojačano zatvaranje očiju) djelomično su se povukli. Pri visokim dozama zabilježena je i manja stopa trudnoće unatoč normalnom parenju.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti larotrektiniba.
Larotrektinib nije imao mutageno djelovanje na testovima reverznih mutacija u bakterijama (Amesov test) i u *in vitro* testovima mutageneze kod sisavaca. Larotrektinib je bio negativan na *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima kod maksimalne tolerirane doze od 500 mg/kg.

Sigurnosna farmakologija

Sigurnosna farmakologija larotrektiniba bila je procijenjena u nekoliko *in vitro* i *in vivo* ispitivanja u kojima su se procijenili učinci na kardiovaskularni, središnji živčani, dišni i probavni sustav kod različitih vrsta. Larotrektinib nije imao štetan učinak na hemodinamičke parametre i EKG intervale na telemetrijski praćenim majmunima pri izloženosti (C_{max}) koja je bila približno 6 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi. Larotrektinib nije imao neurobihevioralne učinke u odraslih životinja (npr. štakora, miševa, makaki majmuna) pri izloženosti (C_{max}) koja je najmanje 7 puta veća od one u ljudi. Larotrektinib nije imao učinak na respiratornu funkciju kod štakora; pri izloženostima (C_{max}) koje su barem 8 puta veće od terapijske izloženosti u ljudi. Kod štakora je larotrektinib ubrzao prolazak crijevnog sadržaja i povećao lučenje želučanog soka i kiselost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E 171)

Tinta
Šelak, izbjeljeli bez voska
boja *indigo carmine aluminium lake* (E 132)
titanijev dioksid (E 171)
propilenglikol (E 1520)
dimetikon 1000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i termički zapečaćene polietilenskom (PE) folijom.

Svaka kutija sadrži jednu bocu s 56 tvrdih kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži larotrektinibsulfat, što odgovara 20 mg larotrektiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedan ml oralne otopine sadrži 295 mg saharoze, 22 mg sorbitola, 1,2 mg propilenglikola i 0,2 mg metilparahidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, žuta do narančasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VITRAKVI je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima koji pokazuju fuziju gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK),
- koji imaju lokalno uznapredovalu ili metastaziranu bolest ili u kojih bi kirurška resekcija vjerojatno mogla rezultirati teškim morbiditetom te
- za koje nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom VITRAKVI moraju započeti liječnici s iskustvom u primjeni antitumorskih terapija.

Prije početka liječenja lijekom VITRAKVI mora se validiranim testom potvrditi prisutnost fuzijskog gena *NTRK* u uzorku tumora.

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza u odraslih je 100 mg larotrektiniba dvaput na dan do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Pedijatrijska populacija
Doziranje u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnoj površini tijela (engl. *body surface area*, BSA). Preporučena doza u pedijatrijskih bolesnika je 100 mg/m^2 larotrektiniba dvaput na dan, uz maksimalno 100 mg po dozi, do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti uzeti dozu, ne smije istodobno uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu. Potrebno je da bolesnici uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ako povraća nakon uzimanja doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu kako bi nadoknadio onu koju je povratio.

Prilagodba doze
Kod svih nuspojava 2. stupnja može se nastaviti s doziranjem, iako se savjetuje pozorno praćenje bolesnika da se toksičnost ne bi pogoršala.

Kod svih nuspojava 3. ili 4. stupnja osim odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije:
- Primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je prekinuti do povlačenja nuspojave ili njezina poboljšanja do početnog stanja ili 1. stupnja. Ako se nuspojava povuče u roku od 4 tjedna, nastavite primjenu lijeka sa sljedećom prilagođenom dozom.
- Ako se nuspojava ne povuče u roku od 4 tjedna, primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava

Prilagodba doze	**Odrasli i pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela najmanje 1,0 m^2**	**Pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela manja od 1,0 m^2**
Prva	75 mg dvaput na dan	75 mg/m^2 dvaput na dan
Druga	50 mg dvaput na dan	50 mg/m^2 dvaput na dan
Treća	100 mg jedanput na dan	25 mg/m^2 dvaput na dan[a]

[a] Pedijatrijski bolesnici koji primaju 25 mg/m^2 dvaput na dan trebaju ostati na toj dozi čak i ako im se površina tijela poveća na više od 1,0 m^2 tijekom liječenja. Maksimalna doza pri trećoj prilagodbi doze treba biti 25 mg/m^2 dvaput na dan.

Primjenu lijeka VITRAKVI u bolesnika koji ne mogu tolerirati lijek nakon tri prilagodbe doze potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze u slučaju odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze i liječenja lijekom VITRAKVI u slučaju odstupanja nalazima pretraga jetrene funkcije

Laboratorijski parametri	Preporučene mjere
Porast ALT-a i/ili AST-a 2. stupnja (> 3 x GGN a ≤ 5 x GGN)	- Nakon što se opazi 2. stupanj toksičnosti, često ponavljajte laboratorijske pretrage sve do oporavka kako bi se utvrdilo je li potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu.
Porast ALT-a i/ili AST-a 3. stupnja (> 5 x GGN a ≤ 20 x GGN) ili Porast ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja (> 20 x GGN) uz bilirubin < 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje do povlačenja nuspojave ili poboljšanja do početnog stanja. Često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. Ako se nuspojava ne povuče, trajno prekinite liječenje. - Ako se nuspojava povuče, nastavite s primjenom sljedeće prilagođene doze. Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - Ako nakon nastavka primjene dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja, trajno prekinite liječenje.
ALT i/ili AST ≥ 3 x GGN uz bilirubin ≥ 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje i često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. - Razmotrite trajni prekid liječenja. - Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - U slučaju nastavka liječenja, počnite sa sljedećom nižom dozom. Nakon ponovnog početka primjene često kontrolirajte jetrenu funkciju. - Ako se nakon nastavka liječenja nuspojava ponovi, trajno prekinite liječenje.

ALT alanin aminotransferaza
AST aspartat aminotransferaza
GGN gornja granica normale

Posebne populacije

Starije osobe
Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) do teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre početnu dozu lijeka VITRAKVI potrebno je sniziti za 50 %. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4
Ako je potrebna istodobna primjena s jakim inhibitorom CYP3A4, dozu lijeka VITRAKVI treba sniziti za 50 %. Nakon što je od prekida primjene inhibitora proteklo vrijeme od 3 do 5 poluvijekova eliminacije, primjenu lijeka VITRAKVI treba nastaviti u dozi u kojoj se uzimao prije početka primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

VITRAKVI je namijenjen za peroralnu primjenu.

VITRAKVI je dostupan kao kapsula ili oralna otopina, koje imaju jednaku oralnu bioraspoloživost i smiju se primjenjivati jedna umjesto druge.

Oralnu otopinu treba primijeniti kroz usta pomoću štrcaljke za usta volumena 1 ml ili 5 ml ili enteralno putem nazogastrične sonde.
- Za doze manje od 1 ml treba primijeniti štrcaljku za usta od 1 ml. Izračunat volumen doze treba zaokružiti na najbliži 0,1 ml.
- Za doze od 1 ml i veće treba primijeniti štrcaljku za usta od 5 ml. Izračunat volumen doze treba zaokružiti na najbližih 0,2 ml
- VITRAKVI se ne smije miješati s enteralnim formulama ako se primjenjuje putem nazogastrične sonde. Miješanje s enteralnim formulama može dovesti do blokade sonde.
- Za upute za uporabu štrcaljki za usta i nazogastričnih sondi vidjeti dio 6.6.

Oralna otopina može se uzimati s hranom ili bez nje, ali se ne smije uzimati s grejpom ili sokom od grejpa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost u tumorskim vrstama

Korist lijeka VITRAKVI utvrđena je u ispitivanjima s jednom skupinom ispitanika koja obuhvaćaju relativno mali uzorak bolesnika čiji tumori pokazuju fuziju gena *NTRK*. Povoljni učinci lijeka VITRAKVI prikazani su na temelju ukupne stope i trajanja odgovora u ograničenom broju vrsta tumora. Učinak može biti kvantitativno različit ovisno o vrsti tumora, kao i o istodobnim genetskim promjenama (vidjeti dio 5.1). Iz tih razloga lijek VITRAKVI potrebno je koristiti samo ako nema mogućnosti liječenja za koje je utvrđena klinička korist ili kad su takve mogućnosti iscrpljene (tj. nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja).

Neurološke reakcije

U bolesnika koji primaju larotrektinib bile su prijavljene neurološke reakcije uključujući omaglicu, poremećen hod i paresteziju (vidjeti dio 4.8). Većina neuroloških reakcija pojavila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Potrebno je razmotriti privremeni prekid, sniženje doze ili potpuni prestanak primjene lijeka VITRAKVI ovisno o težini i upornosti trajanja tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji primaju larotrektinib opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije uključujući povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Povišenje vrijednosti ALT-a i AST-a većinom se javilo unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti uz povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine te povišenja vrijednosti bilirubina ≥ 2 x GGN.
U bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama privremeno prekinite primjenu, prilagodite dozu ili trajno prekinite liječenje lijekom VITRAKVI, ovisno o težini nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je provjeriti funkciju jetre uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin prije prve doze, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, zatim jedanput mjesečno tijekom sljedećih 6 mjeseci liječenja, a potom periodično za vrijeme trajanja liječenja. U bolesnika u kojih se razvilo povišenje transaminaza potrebno je češće provoditi pretrage (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4/P-gp-a

Izbjegavajte istodobnu primjenu jakih ili umjerenih induktora CYP3A4/P-gp-a s lijekom VITRAKVI zbog rizika od smanjene izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju za vrijeme uzimanja lijeka VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).
Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Važne informacije o nekim sastojcima

Saharoza: Može štetiti zubima. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
Sorbitol: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
Natrij: ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.
Propilenglikol: Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.
Parahidroksibenzoat: može uzrokovati alergijske reakcije (mogu biti odgođene).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na larotrektinib

Učinak inhibitora CYP3A, P-gp-a i BCRP-a na larotrektinib
Larotrektinib je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A, P-gp-a i BCRP-a (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom, telitromicinom, troleandomicinom, vorikonazolom ili grejpom) može povećati koncentracije larotrektiniba u plazmi (vidjeti dio 4.2).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s itrakonazolom (jakim inhibitorom CYP3A i inhibitorom P-gp-a i BCRP-a) u dozi od 200 mg jedanput na dan tijekom 7 dana povećala C_{max} larotrektiniba 2,8 puta, a AUC 4,3 puta.
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s jednokratnom dozom od 600 mg rifampicina (inhibitora P-gp-a i BCRP-a) povećala C_{max} larotrektiniba 1,8 puta, a AUC 1,7 puta.

Učinak induktora CYP3A i P-gp-a na larotrektinib
Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A i jakim induktorima P-gp-a (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom ili gospinom travom) može smanjiti koncentracije larotrektiniba u plazmi i treba je izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s rifampicinom (jakim induktorom CYP3A i P-gp-a) u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 11 dana smanjila C_{max} larotrektiniba za 71 %, a AUC za 81 %. Nema kliničkih podataka o učinku umjerenih induktora, ali očekuje se smanjenje izloženosti larotrektiniba.

Učinci larotrektiniba na druge tvari

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP3A
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena lijeka VITRAKVI (100 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) povećala C_{max} i AUC oralno primijenjenog midazolama 1,7 puta u usporedbi s primjenom samo midazolama, što ukazuje na to da je larotrektinib slabi inhibitor CYP3A.
Nužan je oprez kod istodobne primjene supstrata CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanila, ciklosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa ili takrolimusa) u bolesnika koji uzimaju lijek VITRAKVI. Ako je u bolesnika koji uzimaju VITRAKVI potrebna istodobna primjena tih supstrata CYP3A s uskim terapijskim indeksom, možda će biti potrebno sniziti doze supstrata CYP3A zbog nuspojava.

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP2B6
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib inducira CYP2B6. Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom) može smanjiti izloženost tim supstratima.

Učinak larotrektiniba na supstrate drugih prijenosnika
Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je larotrektinib inhibitor OATP1B1. Nisu provedena klinička ispitivanja za istraživanje interakcija sa supstratima OATP1B1. Stoga se ne može isključiti može li istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima OATP1B1 (npr. valsartan, statini) povećati njihovu izloženost.

Utjecaj larotrektiniba na supstrate PXR reguliranih enzima
In vitro ispitivanja ukazuju na to da je larotrektinib slab induktor PXR reguliranih enzima (npr. CYP2C skupine i UGT-a). Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ili omeprazol) može smanjiti njihovu izloženost.

Hormonski kontraceptivi
Trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva. Stoga je ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

S obzirom na njegov mehanizam djelovanja, ne može se isključiti štetno djelovanje na fetus kod primjene larotrektiniba u trudnica. Žene reproduktivne dobi moraju se testirati na trudnoću prije početka liječenja lijekom VITRAKVI.
Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. S obzirom da trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva, ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno je savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.
Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni larotrektiniba u trudnica.
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka VITRAKVI tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se larotrektinib/metaboliti u majčino mlijeko.
Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.
Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom VITRAKVI i tijekom 3 dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učinku larotrektiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze nisu opaženi relevantni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VITRAKVI ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji primaju larotrektinib prijavljeni su omaglica i umor, uglavnom 1. i 2. stupnja, tijekom prva 3 mjeseca liječenja. To može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima tijekom tog razdoblja. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok ne budu u razumnoj mjeri sigurni da terapija lijekom VITRAKVI na njih nema štetan učinak (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) na lijek VITRAKVI prema sve manjoj učestalosti bile su povišen ALT (33 %), povišen AST (31 %), povraćanje (28 %), anemija (27 %), konstipacija (27 %), proljev (25 %), mučnina (23 %), umor (22 %) i omaglica (20 %).
Većina nuspojava bile su 2. ili 3. stupnja. Četvrti stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju sniženje broja neutrofila (2 %), povišenje ALT-a, povišenje AST-a, sniženje broja leukocita, sniženje broja trombocita, mišićnu slabost i povišenje alkalne fosfataze u krvi (svaka < 1 %). Treći stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju anemiju (7 %), povećanje tjelesne težine (4 %), proljev (3 %), poremećen hod (1 %) i umor, omaglicu, paresteziju, mučninu, mialgiju i povraćanje (svaka < 1 %).
Liječenje lijekom VITRAKVI trajno je prekinuto zbog nuspojava nastalih tijekom liječenja, u 2 % bolesnika (2 slučaja sniženog broja neutrofila, po jedan slučaj povišenja ALT-a, povišenja AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, mišićne slabosti, umora i mučnine). Većina nuspojava koje su dovele do sniženja doze nastala je u prva tri mjeseca liječenja.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka VITRAKVI bila je procijenjena u 335 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK, u jednom od tri klinička ispitivanja koja su još u tijeku, ispitivanju 1, 2 („NAVIGATE“) i 3 („SCOUT“) te nakon stavljanja lijeka u promet. Populacija u ispitivanju sigurnosti primjene sastojala se od bolesnika čiji je medijan dobi iznosio 39,0 godina (raspon: 0,1; 90), s time da su pedijatrijski bolesnici činili 37 % populacije. Medijan trajanja liječenja u cjelokupnoj populaciji (n=335) u ispitivanju sigurnosti primjene iznosio je 14,5 mjeseci (raspon: 0,0; 75,2).
Nuspojave prijavljene u bolesnika (n=335) liječenih lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 3 i tablici 4.

Nuspojave su kategorizirane prema klasifikaciji organskih sustava.
Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1,000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (cjelokupna populacija u ispitivanju sigurnosti; n = 335) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Svi stupnjevi	Stupnjevi 3 i 4
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	
	često	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija)[a]
	manje često		snižen broj leukocita (leukopenija)[a,b] snižen broj trombocita (trombocitopenija)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica	
	često	poremećen hod parestezija	poremećen hod
	manje često		omaglica parestezija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	
	često	disgeuzija[c]	proljev
	manje često		povraćanje mučnina
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	oštećenje jetre[d]	oštećenje jetre[a]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija	
	često	mišićna slabost	
	manje često		mialgija mišićna slabost[a, b]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	
	manje često		umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)	
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT)[a] povišena aspartat aminotransferaza (AST)[a] povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)
	manje često		povišena alkalna fosfataza u krvi[a, b]

[a] Prijavljene su nuspojave 4. stupnja
[b] Učestalost svakog stupnja bila je manja od < 1 %
[c] Nuspojava disgeuzija uključuje preporučene pojmove „disgeuzija“ i „poremećaj okusa“
[d] Uključuje slučajeve s vrijednostima ALT/AST ≥ 3 x GGN i bilirubina ≥ 2 x GGN

Tablica 4: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u pedijatrijskih bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (n = 124); svi stupnjevi

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Dojenčad i mala djeca (n=42)[a]	Djeca (n=59)[b]	Adolescenti (n=23)[c]	Pedijatrijski bolesnici (n=124)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)
	često		snižen broj trombocita (trombocitopenija)	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često			omaglica	
	često	omaglica	omaglica parestezija poremećen hod	parestezija poremećen hod	omaglica parestezija poremećen hod
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev
	često		disgeuzija		disgeuzija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često		mialgija	mialgija	
	često		mišićna slabost	mišićna slabost	mialgija mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	umor	umor	umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi
	često		povišena alkalna fosfataza u krvi	povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	

[a] Dojenčad/mala djeca (28 dana do 23 mjeseca): prijavljeno je 5 reakcija 4. stupnja smanjenog broja neutrofila (neutropenija) i 2 povišene alkalne fosfataze u krvi. Reakcije 3. stupnja uključivale su 12 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 3 slučaja anemije, povišenog ALT-a i povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini), po 2 slučaja povišene alkalne fosfataze u krvi, proljeva i povraćanja te 1 slučaj povišenog AST-a.

[b] Djeca (2-11 godina): prijavljena je 1 reakcija 4. stupnja smanjenog broja leukocita. Prijavljene reakcije 3. stupnja uključivale su 6 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 2 slučaja anemije i proljeva te po 1 slučaj povišenog ALT-a, povišenog AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini), parestezije i mialgije.

[c] Adolescenti (12 do <18 godina): nisu prijavljene reakcije 4. stupnja. Reakcije 3. stupnja prijavljene su u po 1 slučaju umora, poremećenog hoda i mišićne slabosti.

Opis odabranih nuspojava

Neurološke reakcije
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženih neuroloških nuspojava bio je 3. ili 4. stupanj, zabilježen u 10 (3 %) bolesnika, a uključivao je poremećen hod (4 bolesnika, 1 %), omaglicu (3 bolesnika, < 1 %) i paresteziju (3 bolesnika, < 1 %). Ukupna učestalost iznosila je 20 % za omaglicu, 7 % za paresteziju i 5 % za poremećen hod. Neurološke reakcije koje su dovele do prilagodbe doze ili privremenog prekida primjene uključivale su omaglicu (< 1 %) i paresteziju (< 1 %). U jednog je bolesnika liječenje trajno prekinuto zbog poremećenog hoda 3. stupnja. U svim slučajevima, osim jednog, bolesnici s dokazanim antitumorskim djelovanjem kojima je stanje zahtijevalo sniženje doze, mogli su nastaviti primati lijek u sniženoj dozi i/ili rjeđem rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost
U bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin.
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženog povišenja transaminaza bio je 4. stupanj povišenja ALT-a u 6 bolesnika (2 %) i AST-a u 3 bolesnika (1 %). 3. stupanj povišenja ALT-a pojavio se u 17 (5 %), a AST-a u 16 (5 %) bolesnika. Većina povišenja 3. stupnja bila je prolazna, a pojavila se u prva tri mjeseca liječenja i smanjila se na 1. stupanj do 3.-4. mjeseca. Povišenja ALT-a i AST-a 2. stupnja bila su opažena u 34 (10 %), odnosno 32 (10 %) bolesnika, a povišenja ALT-a i AST-a 1. stupnja bila su opažena u 157 (47 %) odnosno 158 (47 %) bolesnika.
Povišenja ALT-a i AST-a koja su dovela do prilagodbi doza ili privremenog prekida primjene nastala su u 13 (5 %), odnosno 12 (5 %) bolesnika (vidjeti dio 4.4). Jedan je bolesnik trajno prekinuo liječenje zbog povišenja ALT-a i AST-a 3.-4. stupnja.
U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti s povišenjima ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine i povišenjima bilirubina ≥ 2 x GGN. U nekim je slučajevima primjena lijeka VITRAKVI privremeno prekinuta pa nastavljena u nižoj dozi, dok je u drugim slučajevima liječenje trajno prekinuto (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijski bolesnici
Od 335 bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI, 124 (37 %) bolesnika bilo je u dobi od rođenja do < 18 godina (n=13 u dobi od rođenja do < 3 mjeseca, n=4 u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 mjeseci, n=17 u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 12 mjeseci, n=8 u dobi od ≥ 12 mjeseci do < 2 godine, n=27 u dobi od ≥ 2 godine do < 6 godina, n=32 u dobi od ≥ 6 godina do < 12 godina, n=23 u dobi od ≥ 12 godina do < 18 godina). Većina nuspojava bila je 1. ili 2. stupnja težine i povukle su se bez prilagodbe doze lijeka VITRAKVI ili prekida liječenja. Nuspojave 3. ili 4. stupnja težine općenito su češće opažene u bolesnika mlađih od 6 godina. Prijavljene su u 69 % bolesnika u dobi od rođenja do < 3 mjeseca te u 48 % bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 godina. Prijavljeno je da je smanjen broj neutrofila doveo do prekida uzimanja ispitivanog lijeka, prilagodbe doze te prekida doziranja.

Starije osobe
Od 335 bolesnika u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene koja je primala lijek VITRAKVI, 65 (19 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 20 (6 %) bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Sigurnosni profil u starijih bolesnika (≥ 65 godina) sukladan je onome koji se vidi u mlađih bolesnika. Nuspojave u vidu omaglice (32 % naspram 28 % u svih odraslih), anemije (32 % naspram 25 % u svih odraslih), mišićne slabosti (14 % naspram 11 % u svih odraslih) i poremećenog hoda (8 % naspram 5 % u svih odraslih) bile su češće u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem lijekom VITRAKVI su ograničena. Simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju primijeniti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici i imunomodulirajući lijekovi, antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EX12.

Mehanizam djelovanja

Larotrektinib je adenozin-trifosfat (ATP)-kompetitivni i selektivni inhibitor tropomiozin-receptor-kinaze (engl. *tropomyosin receptor kinase*, TRK) koji je namjerno oblikovan tako da se izbjegne djelovanje na neciljne kinaze. Ciljna molekula za larotrektinib je obitelj TRK proteina koja se sastoji od TRKA, TRKB i TRKC kodiranih genima *NTRK1*, *NTRK2* odnosno *NTRK3*. U širokom panelu testova s pročišćenim enzimima, larotrektinib je inhibirao TRKA, TRKB i TRKC, uz vrijednosti IC_{50} između 5 i 11 nM. Jedino drugo djelovanje na kinaze dogodilo se pri 100 puta višim koncentracijama. U *in vitro* i *in vivo* modelima tumora larotrektinib je pokazao antitumorsko djelovanje u stanicama s konstitutivnom aktivacijom TRK proteina nastalom zbog fuzije gena, delecije regulatorne proteinske domene ili u stanicama s pretjeranom ekspresijom TRK proteina.

Fuzija gena unutar otvorenog okvira čitanja (engl. *in-frame*) koja je posljedica kromosomske preraspodjele ljudskih gena *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3* dovodi do stvaranja onkogenih fuzijskih TRK proteina. Tako nastali novi kimerički onkogeni proteini izražavaju se na aberantan način, potičući konstitutivnu aktivnost kinaze i posljedično aktivirajući nizvodne stanične signalne puteve uključene u staničnu proliferaciju i preživljenje, što dovodi do nastanka tumora pozitivnog na fuzijski protein TRK.

Nakon progresije su uočene stečene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na TRK inhibitore. Larotrektinib je imao minimalnu aktivnost u staničnim linijama s točkastim mutacijama u domeni kinaze TRKA, uključujući klinički identificiranu stečenu mutaciju G595R. Točkaste mutacije u domeni kinaze TRKC s klinički identificiranom stečenom rezistencijom na larotrektinib uključuju G623R, G696A i F617L.

Molekularni uzroci primarne rezistencije na larotrektinib nisu poznati. Stoga nije poznato utječe li prisutnost popratnog onkogenog pokretača uz fuzijski gen *NTRK* na djelotvornost inhibicije TRK. U nastavku je naveden izmjereni utjecaj bilo kojih popratnih genomskih promjena na djelotvornost larotrektiniba (vidjeti kliničku djelotvornost).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca
U 36 zdravih odraslih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu u rasponu od 100 mg do 900 mg, VITRAKVI nije produljio QT-interval u klinički značajnoj mjeri.
Doza od 200 mg odgovara maksimalnoj izloženosti (C_{max}) sličnoj onoj uočenoj uz dozu larotrektiniba od 100 mg dva puta dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. Uz primjenu lijeka VITRAKVI uočeno je skraćenje QTcF s najjačim prosječnim utjecajem uočenim između 3 i 24 sata nakon postizanja C_{max} s geometrijskom srednjom vrijednošću skraćenja QTcF od -13,2 ms (raspon -10 do -15,6 ms) od početne vrijednosti. Klinički značaj ovih nalaza nije ustanovljen.

Klinička djelotvornost

Pregled ispitivanja
Djelotvornost i sigurnost lijeka VITRAKVI ispitane su u tri multicentrična, otvorena klinička ispitivanja s jednom skupinom provedena u odraslih i pedijatrijskih onkoloških bolesnika (tablica 5). Ispitivanja su još u tijeku.
U ispitivanju 1 i ispitivanju 3 („SCOUT“) smjeli su sudjelovati bolesnici s dokumentiranim fuzijskim genom *NTRK* i bez njega. Bolesnici uključeni u ispitivanje 2 („NAVIGATE“) morali su imati tumor pozitivan na fuzijski protein TRK. Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu djelotvornosti uključuje 272 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK uključena u sva tri ispitivanja koji su imali mjerljivu bolest prema kriterijima RECIST v1.1, primarni tumor izvan SŽS-a i primili su najmanje jednu dozu larotrektiniba do srpnja 2022. Ti su bolesnici morali prethodno primiti odgovarajuću standardnu terapiju za njihovu vrstu tumora i stadij bolesti ili koji su, prema mišljenju ispitivača, trebali biti podvrgnuti radikalnom kirurškom zahvatu (poput amputacije uda, resekcije lica ili postupka koji bi uzrokovao paralizu) ili vjerojatno ne bi podnijeli dostupnu standardnu terapiju ili izvukli klinički značajnu korist iz nje s obzirom na uznapredovalost bolesti. Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), koje je utvrđivalo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na maskirani način (engl. *blinded independent review committee*, BIRC).
Nadalje, 41 bolesnik s primarnim tumorima SŽS-a i mjerljivom bolešću na početku ispitivanja liječen je u ispitivanju 2 („NAVIGATE“) i ispitivanju 3 („SCOUT“). Četrdeset od 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a prethodno je liječeno od karcinoma (kirurškim zahvatom, radioterapijom i/ili prethodnom sistemskom terapijom). Odgovor tumora procijenio je ispitivač prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1.

Identifikacija fuzijskih gena *NTRK* oslanjala se na uzorke tkiva za molekularne metode sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) primijenjene u 276 bolesnika, lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR) primijenjenu u 14 bolesnika, fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) primijenjenu u 18 bolesnika te druge metode (sekvenciranje, Nanostring, Sangerovo sekvenciranje ili kromosomski mikročip) primijenjene u 5 bolesnika.

Tablica 5: Klinička ispitivanja koja su doprinijela analizama djelotvornosti kod solidnih i primarnih tumora SŽS-a

Naziv i dizajn ispitivanja i populacija bolesnika	**Doza i formulacija**	**Vrste tumora uključene u analizu djelotvornosti**	**n**
Ispitivanje 1 NCT02122913 • otvoreno ispitivanje faze 1 povišenja doze s proširenjem; faza proširenja zahtijevala je tumore s fuzijskim genom *NTRK* • odrasli bolesnici (≥ 18 godina) s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	doze do 200 mg jedanput ili dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	štitna žlijezda (n=4) žlijezda slinovnica (n=3) GIST (n=2)[a] sarkom mekog tkiva (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] nepoznat primarni tumor (n=1)	13
Ispitivanje 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 2 na raznim vrstama tumora • odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 12 godina s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	100 mg dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	sarkom mekog tkiva (n=27) štitna žlijezda (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] žlijezda slinovnica (n=22) debelo crijevo (n=18) primarni tumor SŽS-a (n=15) melanom (n=8)[b] gušterača (n=6) dojka, nesekretorni (n=6)[b] dojka, sekretorni (n=4) kolangiokarcinom (n=4) GIST (n=3)[a] prostata (n=2) crvuljak, atipični karcinoid pluća, sarkom kosti, cerviks, jetra[e], duodenum, zvukovod[b], želudac, jednjak, SCLC[b,d], rektum, timus, rak nepoznate primarne lokalizacije, urotel, maternica (svaki n=1)	179
Ispitivanje 3 „SCOUT“ NCT02637687 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 1/2 povišenja doze i proširenja; faza 2 proširenja zahtijevala je kohortu s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*, uključujući lokalno uznapredovali infantilni fibrosarkom • pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 1 mjeseca do 21 godine s uznapredovalim karcinomom ili primarnim tumorom SŽS-a	doze do 100 mg/m^2 dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	infantilni fibrosarkom (n=49) sarkom mekog tkiva (n=39)[b] primarni tumor SŽS-a (n=26) kongenitalni mezoblastični nefrom (n=2) sarkom kosti (n=2) štitna žlijezda (n=1) melanom (n=1) dojka, sekretorni (n=1)	121
Ukupni broj bolesnika (n)*			313

[*] sastoji se od 272 bolesnika s procijenjenim odgovorom tumora od strane IRC-a i 41 bolesnika s primarnim tumorima SŽS-a (uključujući astrocitom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronalne tumore, neuronalne i mješovite neuronalno-glijalne tumore te primitivni neuroektodermalni tumor, nespecificirani) s procijenjenim odgovorom tumora od strane ispitivača
[a] GIST: gastrointestinalni stromalni tumor
[b] metastaze u mozgu opažene su u nekih bolesnika sa sljedećim vrstama tumora: pluća (NSCLC, SCLC), štitne žlijezde, melanomom, dojke (nesekretorni), zvukovoda i sarkomom mekih tkiva
[c] NSCLC: karcinom ne-malih stanica pluća (engl. *non-small cell lung cancer*)
[d] SCLC: karcinom malih stanica pluća
[e] hepatocelularni karcinom

Početne značajke svih 272 bolesnika sa solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK* bile su sljedeće: medijan dobi 41 godina (raspon 0-90 godina); 35 % u dobi < 18 godina, a 65 % u dobi od ≥ 18 godina; 57 % bijelci i 49 % muškarci; te ECOG PS 0-1 (89 %), 2 (9 %) ili 3 (2 %). Devedeset dva posto bolesnika prethodno je primalo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Od njih je 72 % prethodno primilo sistemsku terapiju s medijanom od 1 prethodno primljenog terapijskog protokola. Dvadeset šest posto svih bolesnika prethodno nije primilo nikakvu sistemsku terapiju. U ta 272 bolesnika najčešće zastupljene vrste tumora bile su sarkom mekog tkiva (25 %), infantilni fibrosarkom (18 %), karcinom štitne žlijezde (11 %), karcinom pluća (10 %) i tumor žlijezde slinovnice (9 %).
Početne značajke 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a s fuzijskim genom *NTRK* prema procjeni ispitivača bile su sljedeće: medijan dobi 11 godina (raspon: 1-79 godina), 28 bolesnika u dobi < 18 godina i 13 bolesnika u dobi ≥ 18 godina, 28 bolesnika bili su bijelci, 20 bolesnika bilo je muškog spola, a ECOG status bio je 0-1 (36 bolesnika) ili 2 (4 bolesnika). Četrdeset bolesnika (98%) prethodno je primilo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Prethodno su primili medijan od 1 sistemskog terapijskog protokola.

Rezultati djelotvornosti
Objedinjeni rezultati djelotvornosti za ukupnu stopu odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do prvog odgovora u populaciji za primarnu analizu (n=272) te nakon naknadnog dodatka primarnih tumora SŽS-a (n=41), rezultirajući objedinjenim skupom podataka (n=313), prikazani su u tablici 6 i tablici 7.

Tablica 6: Objedinjeni rezultati djelotvornosti u solidnih tumora uključujući ili izostavljajući primarne tumore SŽS-a

Parametar djelotvornosti	**Analiza u solidnih tumora izostavljajući primarne tumore SŽS-a (n = 272)[a]**	**Analiza u solidnih tumora uključujući primarne tumore SŽS-a (n = 313)[a, b]**
Ukupna stopa odgovora (ORR)[a] % (n) [95 % CI]	67 % (182) [61; 72]	61 % (191) [55; 66]
Potpuni odgovor (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patološki potpuni odgovor[c]	5 % (13)	4 % (13)
Djelomični odgovor (PR)	39 % (107)	37 % (115)[d]
Vrijeme do prvog odgovora (medijan, mjeseci) [raspon]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trajanje odgovora (medijan, mjeseci) [raspon] % s trajanjem ≥ 12 mjeseci % s trajanjem ≥ 24 mjeseca % s trajanjem ≥ 36 mjeseci	43,3 [0,0+, 65,4+] 80 % 66 % 54 %	41,5 [0,0+; 65,4+] 79 % 64 % 52 %

+ označava da još traje
[a] Analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za solidne tumore osim primarnih tumora SŽS-a (272 bolesnika)
[b] Procjena ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1 za primarne tumore SŽS-a (41 bolesnik)
[c] Patološki CR je CR koji su postigli bolesnici liječeni larotrektinibom te potom podvrgnuti kirurškoj resekciji nakon koje patološkom procjenom nakon zahvata nisu pronađene žive tumorske stanice, a margine su bile negativne. Najbolji odgovor prije operacije u ovih je bolesnika promijenjen u patološki CR nakon operacije prema kriterijima RECIST v1.1.

Tablica 7: Ukupna stopa i trajanje odgovora prema vrsti tumora*

Vrsta tumora	Bolesnici (n = 313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % CI	mjeseci			raspon (mjeseci)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom mekog tkiva	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilni fibrosarkom	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primarni tumor SŽS-a	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štitna žlijezda	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pluća	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Žlijezda slinovnica	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4+; 59,1+
Debelo crijevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Dojka	11						
nesekretorni[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekretorni [b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanom	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Gušterača	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinalni stromalni tumor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalni mezoblastični nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29,4+; 44,5

DOR: trajanje odgovora
NR: nije postignuto
*nema dostupnih podataka za sljedeće vrste tumora: kolangiokarcinom (n=4); prostata, nepoznat primarni karcinom (svaki n=2); crvuljak, cerviks, jetra, duodenum, zvukovod, želudac, jednjak, rektum, timus, urotel, maternica (svaki n=1)
+ označava odgovor koji još traje
[a] analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za sve tipove tumora osim za bolesnike s primarnim tumorom SŽS-a koji su ocijenjeni procjenom ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1
[b] 3 bolesnika s potpunim odgovorom, 1 bolesnik s djelomičnim odgovorom
[c] 1 bolesnik s potpunim odgovorom, 2 bolesnika s djelomičnim odgovorom

Zbog male učestalosti tumora pozitivnih na fuzijski protein TRK ispitivani su bolesnici s različitim vrstama tumora s tim da je u skupinama s nekim vrstama tumora broj bolesnika bio ograničen, uzrokujući nesigurnu procjenu ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema vrsti tumora. ORR u ukupnoj populaciji ne mora izražavati očekivani odgovor u specifičnoj vrsti tumora.

U subpopulaciji odraslih (n = 178) ORR je bio 58 %. U pedijatrijskoj subpopulaciji (n=94) ORR je bio 84 %.

U 238 bolesnika sa širokom molekularnom karakterizacijom prije liječenja larotrektinibom, u 128 bolesnika koji su dodatno uz fuzijski gen *NTRK* imali druge genomske promjene ORR je bio 52 %, a u 110 bolesnika bez drugih genomskih promjena ORR je bio 76 %.

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu sastojao se od 272 bolesnika te nije uključivao primarne tumore SŽS-a. Medijan trajanja liječenja prije progresije bolesti iznosio je 19,6 mjeseci (raspon: od 0,10 do 75,2 mjeseca) na temelju prestanka prikupljanja podataka u srpnju 2022. godine. Pedeset sedam posto bolesnika primalo je VITRAKVI 12 mjeseci ili dulje, 34 % primalo je VITRAKVI 24 mjeseca ili dulje, a 21 % primalo je VITRAKVI 36 mjeseci ili dulje, s time da je u vrijeme analize praćenje još trajalo.
U vrijeme analize, medijan trajanja odgovora bio je 43,3 mjeseca (raspon: 0,0+ do 65,4+), 80 % [95 % CI: 74, 86] procijenjenih odgovora trajalo je 12 mjeseci ili dulje, 66 % [95 % CI: 58, 74] trajalo je 24 mjeseca ili dulje, a 51 % [95 % CI: 42, 60] odgovora trajalo je 36 mjeseci ili dulje. Osamdeset i šest posto (86 %) [95 % CI: 82, 90] liječenih bolesnika bilo je živo godinu dana nakon početka terapije, a 77 % [95 % CI: 72, 82] dvije godine nakon početka terapije, a 72 % [95 % CI: 66, 78] nakon tri

godine, s tim da medijan ukupnog preživljenja nije još bio dosegnut. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u vrijeme analize bio je 30,8 mjeseci, sa stopom preživljenja bez progresije bolesti od 65 % [95 % CI: 59, 71] nakon godinu dana, 56 % [95 % CI: 49, 62] nakon dvije godine te 43 % [95 % CI: 36, 50] nakon tri godine.
Medijan promjene veličine tumora u objedinjenom skupu podataka za primarnu analizu pokazao je smanjenje za 79 %.

Bolesnici s primarnim tumorom SŽS-a

U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, u 9 od 41 bolesnika (22 %) s primarnim tumorom SŽS-a potvrđen je odgovor, s time da je u 1 od 41 bolesnika (2 %) zabilježen odgovor bio potpun, a u 8 bolesnika (20 %) djelomičan. Daljnjih 20 bolesnika (49 %) imalo je stabilnu bolest. Dvanaest bolesnika (29 %) imalo je progresivnu bolest. U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, raspon trajanja liječenja iznosio je 1,7 do 50,9 mjeseci i liječenje je još trajalo u 13 od 41 bolesnika, s tim da je u jednog od tih bolesnika liječenje nastavljeno nakon progresije bolesti.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s karcinomom koji su uzimali VITRAKVI u kapsulama, larotrektinib je postigao vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) približno 1 sat nakon doziranja. Poluvijek ($t_{½}$) iznosi približno 3 sata i stanje dinamične ravnoteže postiže se unutar 8 dana uz sistemsko nakupljanje od 1,6 puta. Pri preporučenoj dozi od 100 mg uzimanoj dvaput na dan, aritmetička srednja vrijednost (± standardna devijacija) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže i svakodnevni AUC u odraslih iznosili su 914 ± 445 ng/ml odnosno 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* ispitivanja pokazala su da larotrektinib nije supstrat za OATP1B1 ili OATP1B3.

In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih CYP-ova.
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira prijenosnike BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 i MATE2-K u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih prijenosnika.

Apsorpcija

VITRAKVI je dostupan u obliku kapsula i oralne otopine.
Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti larotrektiniba bila je 34 % (raspon: od 32 % do 37 %) nakon jednokratne oralne doze od 100 mg. U zdravih odraslih ispitanika, AUC larotrektiniba iz formulacije oralne otopine bila je slična onoj iz kapsule, s time da je C_{max} bio 36 % viši kod oralne otopine.
C_{max} larotrektiniba bio je snižen za približno 35 % i nije bilo utjecaja na AUC u zdravih ispitanika kojima je VITRAKVI bio primijenjen nakon visokokaloričnog obroka bogatog mastima u usporedbi s C_{max} i AUC nakon što su tijekom noći bili natašte.

Učinak lijekova koji povisuju želučani pH na larotrektinib
Topljivost larotrektiniba ovisi o pH. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je u tekućem volumenu relevantnom za gastrointestinalni trakt larotrektinib potpuno topljiv u cijelom rasponu pH u gastrointestinalnom traktu. Stoga nije vjerojatno da će lijekovi koji mijenjaju pH utjecati na larotrektinib.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije larotrektiniba u zdravih odraslih ispitanika iznosila je 48 l nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg. Vezanje larotrektiniba za proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je približno 70 % i nije ovisilo o koncentraciji lijeka. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosio je približno 0,9.

Biotransformacija

Larotrektinib je najviše bio metaboliziran pomoću CYP3A4/5 *in vitro*. Nakon oralne primjene jednokratne doze od 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, nepromijenjeni larotrektinib (19 %) i O-glukuronid koji nastaje nakon gubitka hidroksipirolidinskog dijela (26 %) bili su glavne sastavnice radioaktivnog lijeka u cirkulaciji.

Eliminacija

Poluvijek larotrektiniba u plazmi bolesnika s tumorima koji su primali 100 mg lijeka VITRAKVI dvaput na dan iznosio je približno 3 sata. Srednja vrijednost klirensa (CL) larotrektiniba iznosila je približno 34 l/h nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg lijeka VITRAKVI.

Izlučivanje

Nakon oralne primjene 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, 58 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 39 % u mokraći, a kad se intravenska doza mikroobilježivača dala zajedno sa 100 mg oralne doze larotrektiniba, 35 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 53 % u mokraći. Dio izlučen kao neizmijenjeni lijek u mokraći iznosio je 29 % nakon i.v. doze mikroobilježivača, pokazujući da je izravno izlučivanje putem bubrega činilo 29 % ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) larotrektiniba nakon jedne doze u zdravih odraslih ispitanika bile su proporcionalne dozi do 400 mg i nešto veće od proporcionalnih kod doza od 600 do 900 mg.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici
Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, izloženost (C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan bila je viša nego u odraslih (≥ 18 godina starosti) koji su dobivali dozu od 100 mg dvaput na dan (vidjeti tablicu 8).
Podaci o izloženosti u male djece (u dobi od 1 mjesec do < 2 godine starosti) u preporučenoj dozi su ograničeni (n=40).

Tablica 8: Izloženost (C_{max} i AUC na dan 1[a]) u bolesnika grupiranih po dobnim skupinama kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan

Dobna skupina	n=348[b]	Višekratnik promjene u usporedbi s bolesnicima ≥ 18 godina starosti [c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 do < 3 mjeseca	9	4,2	4,5
3 do < 6 mjeseci	4	2,6	2,5
6 do < 12 mjeseci	18	2,5	1,9
1 do < 2 godine	9	2,0	1,4
2 do < 6 godina	31	2,0	1,4
6 do < 12 godina	26	1,5	1,2
12 do < 18 godina	27	1,2	1,0
≥ 18 godina	224	1,0	1,0

[a] površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) za 24 sata na dan 1
[b] broj bolesnika od presječnog datuma prikupljanja podataka 26. 11. 2020.
[c] višekratnik promjene je omjer navedene dobne skupine prema skupini u dobi od ≥ 18 godina. Višekratnik promjene od 1 znači da nema razlike.

Starije osobe
Podaci u starijih osoba su ograničeni. Farmakokinetički podaci dostupni su samo za 2 bolesnika starija od 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima.
Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Opaženo je da se $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektiniba povećao 1,3 puta u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, 2 puta u bolesnika s umjerenim i 3,2 puta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre naspram onih s normalnom funkcijom jetre. Opaženo je blago povećanje C_{max} za 1,1, 1,1 odnosno 1,5 puta.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Farmakokinetičko ispitivanje bilo je provedeno u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su zahtijevali dijalizu, te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima. Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Povećanje C_{max} larotrektiniba od 1,25 puta i $AUC_{0\text{-}inf}$ od 1,46 puta bilo je opaženo u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega naspram onih s normalnom funkcijom bubrega.

Druge posebne populacije
Čini se da spol nije utjecao na farmakokinetiku larotrektiniba u klinički značajnoj mjeri. Nije bilo dovoljno podataka za ispitivanje mogućeg utjecaja etničke pripadnosti na sistemsku izloženost larotrektinibu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost bila je procijenjena u ispitivanjima svakodnevne oralne primjene u trajanju do 3 mjeseca na štakorima i majmunima. Kožne lezije koje su ograničavale dozu bile su opažene samo na štakorima i bile su glavni razlog mortaliteta i morbiditeta. Kožne lezije nisu bile opažene na majmunima.
Klinički znakovi gastrointestinalne toksičnosti ograničavale su dozu na majmunima. Na štakorima je bila opažena jaka toksičnost (STD10) pri dozama koje odgovaraju 1 do 2 puta većem AUC-u od onog kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije opažena značajna sistemska toksičnost na majmunima

pri dozama koje odgovaraju onima > 10 puta većima od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Embriotoksičnost/teratogenost

Larotrektinib nije bio ni teratogen ni embriotoksičan kad se svakodnevno davao u razdoblju organogeneze gravidnim ženkama štakora i kunića u dozama toksičnima za majku, tj. onima koje su 32 puta (štakor) i 16 puta (kunići) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Larotrektinib prelazi placentu kod obje vrste.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinka larotrektiniba na plodnost. U 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti, larotrektinib nije imao histološki učinak na reproduktivne organe mužjaka kod štakora i majmuna pri najvišim ispitanim dozama koje su bile približno 7 puta (mužjaci štakora) i 10 puta (mužjaci majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Isto tako, larotrektinib nije imao učinka na spermatogenezu u štakora.

U 1-mjesečnom ispitivanju ponovljenih doza na štakorima opaženo je manje žutih tijela, povećana incidencija anestrusa i smanjena težina maternice s atrofijom maternice i ti su učinci bili reverzibilni. Nisu bili opaženi učinci na reproduktivne organe ženki u 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima pri dozama koje su bile približno 3 puta (ženke štakora) i približno 17 puta (ženke majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.
Larotrektinib je primjenjivan na mladim štakorima od 7. do 70. dana nakon okota. Smrtnost prije odbića (prije 21. dana od okota) uočena je pri visokim dozama koje odgovaraju AUC-u 2,5 do 4 puta većem od onoga pri preporučenoj dozi. Utjecaj na rast i živčani sustav uočeni su pri razinama AUC-a koje su iznosile 0,5 do 4 puta AUC pri preporučenoj dozi. Prirast tjelesne težine bio je smanjen u ženske i muške mladunčadi prije odbića, s tim da je u ženki nakon odbića došlo do porasta na kraju izloženosti, dok se smanjen prirast tjelesne težine u mužjaka zadržao i nakon odbića, bez oporavka. Zaostatak u rastu u mužjaka bio je povezan s odgođenim pubertetom. Učinci na neurološki sustav (npr. promijenjena funkcionalnost stražnjih nogu i, vjerojatno, pojačano zatvaranje očiju) djelomično su se povukli. Pri visokim dozama zabilježena je i manja stopa trudnoće unatoč normalnom parenju.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti larotrektiniba.
Larotrektinib nije imao mutageno djelovanje na testovima reverznih mutacija u bakterijama (Amesov test) i u *in vitro* testovima mutageneze kod sisavaca. Larotrektinib je bio negativan na *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima kod maksimalne tolerirane doze od 500 mg/kg.

Sigurnosna farmakologija

Sigurnosna farmakologija larotrektiniba bila je procijenjena u nekoliko *in vitro* i *in vivo* ispitivanja u kojima su se procijenili učinci na kardiovaskularni, središnji živčani, dišni i probavni sustav kod različitih vrsta. Larotrektinib nije imao štetne učinke na hemodinamske parametre i EKG intervale na telemetrijski praćenim majmunima pri izloženosti (C_{max}) koja je bila približno 6 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi. Larotrektinib nije imao neurobihevioralne učinke u odraslih životinja (npr. štakora, miševa, makaki majmuna) pri izloženosti (C_{max}) koja je najmanje 7 puta veća od one u ljudi. Larotrektinib nije imao učinak na respiratornu funkciju kod štakora; pri izloženostima (C_{max}) koje su barem 8 puta veće od terapijske izloženosti u ljudi. Kod štakora je larotrektinib ubrzao prolazak crijevnog sadržaja i povećao lučenje želučanog soka i kiselost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

pročišćena voda
saharoza
hidroksipropilbetadeks 0,69
glicerol (E 422)
sorbitol (E 420)
natrijev citrat (E 331)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339)
citratna kiselina (E 330)
propilenglikol (E 1520)
kalijev sorbat (E 202)
metilparahidroksibenzoat (E 218)
aroma citrusa
prirodni okus

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 30 dana.
Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg stakla (tipa III) sa polipropilenskim (PP) zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i termički zapečaćena polietilenskom (PE) folijom.

Svaka kutija sadrži jednu bocu sa 100 ml oralne otopine.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu:

Štrcaljka za usta

- Upotrijebite pogodnu štrcaljku za usta s CE oznakom i adapter za bočicu (promjera 28 mm) ako je primjenjivo.
  - Za volumene manje od 1 ml koristite štrcaljku za usta od 1 ml graduiranu na 0,1 ml.
  - Za volumene od 1 ml i veće koristite štrcaljku za usta od 5 ml graduiranu na 0,2 ml.
- Otvorite bocu: pritisnite zatvarač boce i zakrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Umetnite adapter za bocu u grlo boce i provjerite je li dobro pričvršćen.
- Uzmite štrcaljku za usta i provjerite je li klip potisnut do kraja. Stavite oralnu štrcaljku u otvor adaptera. Okrenite bocu dnom prema gore.
- Povucite klip prema dolje kako biste napunili štrcaljku za usta malom količinom otopine, a zatim potisnite klip prema gore da uklonite eventualne mjehuriće.
- Povucite klip prema dolje do graduacijske oznake koja pokazuje propisanu količinu u ml.
- Okrenite bocu dnom prema dolje i izvadite štrcaljku za usta iz adaptera boce.
- Polako potiskujte klip, usmjeravajući mlaz tekućine prema unutarnjoj strani obraza kako biste omogućili prirodno gutanje.
- Zatvorite bocu originalnim zatvaračem (ostavite adapter na mjestu).

Nazogastrična sonda

- Primijenite odgovarajuću nazogastričnu sondu. Vanjski promjer nazogastrične sonde treba izabrati u skladu sa značajkama bolesnika. Uobičajen promjer sonde, duljina sonde i izvedeni volumeni punjenja navedeni su u tablici 9.
- Hranjenje treba prekinuti i sondu isprati s najmanje 10 ml vode. NAPOMENA: Vidjeti točku direktno dolje za iznimke za novorođenčad i bolesnike s ograničenim unosom tekućine.
- Za primjenu lijeka VITRAKVI kroz nazogastričnu sondu potrebno je koristiti odgovarajuću štrcaljku.
  Sondu treba ponovo isprati s najmanje 10 ml vode kako bi se osigurala isporuka lijeka VITRAKVI te očistila sonda.
  U novorođenčadi i djece s ograničenim unosom tekućine može biti potrebno primijeniti minimalne količine za ispiranje od 0,5 do 1 ml ili ispiranje zrakom kako bi se isporučio lijek VITRAKVI.
- Nastavite s hranjenjem.

Tablica 9: Preporučene dimenzije sonde prema dobnoj skupini

Bolesnici	Promjer sonde za standardne pripravke	Promjer sonde za pripravke visoke gustoće	Duljina sonde (cm)	Volumen punjenja sonde (ml)
Novorođenčad	4 - 5 FR	6 FR	40 - 50	0,25 - 0,5
Djeca	6 FR	8 FR	50 - 80	0,7 - 1,4
Odrasli	8 FR	10 FR	80 - 120	1,4 - 4,2

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži larotrektinibsulfat, što odgovara 20 mg larotrektiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedan ml oralne otopine sadrži 2 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bezbojna do žuta ili narančasta ili crvena ili smećkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VITRAKVI je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima koji pokazuju fuziju gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK),

- koji imaju lokalno uznapredovalu ili metastaziranu bolest ili u kojih bi kirurška resekcija vjerojatno mogla rezultirati teškim morbiditetom te
- za koje nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom VITRAKVI moraju započeti liječnici s iskustvom u primjeni antitumorskih terapija.

Prije početka liječenja lijekom VITRAKVI mora se validiranim testom potvrditi prisutnost fuzijskog gena *NTRK* u uzorku tumora.

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza u odraslih je 100 mg larotrektiniba dvaput na dan do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Pedijatrijska populacija
Doziranje u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnoj površini tijela (engl. *body surface area*, BSA). Preporučena doza u pedijatrijskih bolesnika je 100 mg/m^2 larotrektiniba dvaput na dan, uz maksimalno 100 mg po dozi, do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti uzeti dozu, ne smije istodobno uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu. Potrebno je da bolesnici uzmu sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ako povraća nakon uzimanja doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu kako bi nadoknadio onu koju je povratio.

Prilagodba doze
Kod svih nuspojava 2. stupnja može se nastaviti s doziranjem, iako se savjetuje pozorno praćenje bolesnika da se toksičnost ne bi pogoršala.

Kod svih nuspojava 3. ili 4. stupnja osim odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije:
- Primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je prekinuti do povlačenja nuspojave ili njezina poboljšanja do početnog stanja ili 1. stupnja. Ako se nuspojava povuče u roku od 4 tjedna, nastavite primjenu lijeka sa sljedećom prilagođenom dozom.
- Ako se nuspojava ne povuče u roku od 4 tjedna, primjenu lijeka VITRAKVI potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze lijeka VITRAKVI zbog nuspojava

Prilagodba doze	**Odrasli i pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela najmanje 1,0 m^2**	**Pedijatrijski bolesnici čija je površina tijela manja od 1,0 m^2**
Prva	75 mg dvaput na dan	75 mg/m^2 dvaput na dan
Druga	50 mg dvaput na dan	50 mg/m^2 dvaput na dan
Treća	100 mg jedanput na dan	25 mg/m^2 dvaput na dan[a]

[a] Pedijatrijski bolesnici koji primaju 25 mg/m^2 dvaput na dan trebaju ostati na toj dozi čak i ako im se površina tijela poveća na više od 1,0 m^2 tijekom liječenja. Maksimalna doza pri trećoj prilagodbi doze treba biti 25 mg/m^2 dvaput na dan.

Primjenu lijeka VITRAKVI u bolesnika koji ne mogu tolerirati lijek nakon tri prilagodbe doze potrebno je trajno prekinuti.

Preporučene prilagodbe doze u slučaju odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze i liječenja lijekom VITRAKVI u slučaju odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije

Laboratorijski parametri	Preporučene mjere
Porast ALT-a i/ili AST-a 2. stupnja (> 3 x GGN a ≤ 5 x GGN)	- Nakon što se opazi 2. stupanj toksičnosti, često ponavljajte laboratorijske pretrage sve do oporavka kako bi se utvrdilo je li potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu.
Porast ALT-a i/ili AST-a 3. stupnja (> 5x GGN a ≤ 20 x GGN) ili Porast ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja (> 20 x GGN) uz bilirubin < 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje do povlačenja nuspojave ili poboljšanja do početnog stanja. Često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. Ako se nuspojava ne povuče, trajno prekinite liječenje. - Ako se nuspojava povuče, nastavite s primjenom sljedeće prilagođene doze. Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - Ako nakon nastavka primjene dođe do porasta vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 4. stupnja, trajno prekinite liječenje.
ALT i/ili AST ≥ 3 x GGN uz bilirubin ≥ 2 x GGN	- Privremeno prekinite liječenje i često kontrolirajte jetrenu funkciju do oporavka ili povratka stanja na početno. - Razmotrite trajni prekid liječenja. - Liječenje se smije nastaviti samo u bolesnika u kojih je korist veća od rizika. - U slučaju nastavka liječenja, počnite sa sljedećom nižom dozom. Nakon ponovnog početka primjene često kontrolirajte jetrenu funkciju. - Ako se nakon nastavka liječenja nuspojava ponovi, trajno prekinite liječenje.

ALT alanin aminotransferaza
AST aspartat aminotransferaza
GGN gornja granica normale

Posebne populacije

Starije osobe
Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) do teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre početnu dozu lijeka VITRAKVI potrebno je sniziti za 50 %. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4
Ako je potrebna istodobna primjena s jakim inhibitorom CYP3A4, dozu lijeka VITRAKVI treba sniziti za 50 %. Nakon što je od prekida primjene inhibitora proteklo vrijeme od 3 do 5 poluvijekova eliminacije, primjenu lijeka VITRAKVI treba nastaviti u dozi u kojoj se uzimao prije početka primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

VITRAKVI je namijenjen za peroralnu primjenu.

VITRAKVI je dostupan kao kapsula ili oralna otopina, koje imaju jednaku oralnu bioraspoloživost i smiju se primjenjivati jedna umjesto druge.

Oralnu otopinu treba primijeniti kroz usta pomoću štrcaljke za usta volumena 1 ml ili 5 ml ili enteralno putem nazogastrične sonde.
- Za doze manje od 1 ml treba primijeniti štrcaljku za usta od 1 ml. Izračunat volumen doze treba zaokružiti na najbliži 0,1 ml.
- Za doze od 1 ml i veće treba primijeniti štrcaljku za usta od 5 ml. Izračunat volumen doze treba zaokružiti na najbližih 0,2 ml
- VITRAKVI se ne smije miješati s enteralnim formulama ako se primjenjuje putem nazogastrične sonde. Miješanje s enteralnim formulama može dovesti do blokade sonde.
- Za upute za uporabu štrcaljki za usta i nazogastričnih sondi vidjeti dio 6.6.

Oralna otopina može se uzimati s hranom ili bez nje, ali se ne smije uzimati s grejpom ili sokom od grejpa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost u tumorskim vrstama

Korist lijeka VITRAKVI utvrđena je u ispitivanjima s jednom skupinom ispitanika koja obuhvaćaju relativno mali uzorak bolesnika čiji tumori pokazuju fuziju gena *NTRK*. Povoljni učinci lijeka VITRAKVI prikazani su na temelju ukupne stope i trajanja odgovora u ograničenom broju vrsta tumora. Učinak može biti kvantitativno različit ovisno o vrsti tumora, kao i o istodobnim genetskim promjenama (vidjeti dio 5.1). Iz tih razloga lijek VITRAKVI potrebno je koristiti samo ako nema mogućnosti liječenja za koje je utvrđena klinička korist ili kad su takve mogućnosti iscrpljene (tj. nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja).

Neurološke reakcije

U bolesnika koji primaju larotrektinib bile su prijavljene neurološke reakcije uključujući omaglicu, poremećen hod i paresteziju (vidjeti dio 4.8). Većina neuroloških reakcija pojavila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Potrebno je razmotriti privremeni prekid, sniženje doze ili potpuni prestanak primjene lijeka VITRAKVI ovisno o težini i upornosti trajanja tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji primaju larotrektinib opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije uključujući povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Povišenje vrijednosti ALT-a i AST-a većinom se javilo unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti uz povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine te povišenja vrijednosti bilirubina ≥ 2 x GGN.
U bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama privremeno prekinite primjenu, prilagodite dozu ili trajno prekinite liječenje lijekom VITRAKVI, ovisno o težini nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je provjeriti funkciju jetre uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin prije prve doze, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, zatim jedanput mjesečno tijekom sljedećih 6 mjeseci liječenja, a potom periodično za vrijeme trajanja liječenja. U bolesnika u kojih se razvilo povišenje transaminaza potrebno je češće provoditi pretrage (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4/P-gp-a

Izbjegavajte istodobnu primjenu jakih ili umjerenih induktora CYP3A4/P-gp-a s lijekom VITRAKVI zbog rizika od smanjene izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju za vrijeme uzimanja lijeka VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).
Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Važne informacije o nekim sastojcima

Natrijev benzoat: ovaj lijek sadrži 2 mg natrijevog benzoata po ml.
Natrij: ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na larotrektinib

Učinak inhibitora CYP3A, P-gp-a i BCRP-a na larotrektinib
Larotrektinib je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A, P-gp-a i BCRP-a (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom, telitromicinom, troleandomicinom, vorikonazolom ili grejpom) može povećati koncentracije larotrektiniba u plazmi (vidjeti dio 4.2).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s itrakonazolom (jakim inhibitorom CYP3A i inhibitorom P-gp-a i BCRP-a) u dozi od 200 mg jedanput na dan tijekom 7 dana povećala C_{max} larotrektiniba 2,8 puta, a AUC 4,3 puta.
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s jednokratnom dozom od 600 mg rifampicina (inhibitora P-gp-a i BCRP-a) povećala C_{max} larotrektiniba 1,8 puta, a AUC 1,7 puta.

Učinak induktora CYP3A i P-gp-a na larotrektinib
Istodobna primjena lijeka VITRAKVI s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A i jakim induktorima P-gp-a (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom ili gospinom travom) može smanjiti koncentracije larotrektiniba u plazmi i treba je izbjegavati (vidjeti dio 4.4).
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena jednokratne doze od 100 mg lijeka VITRAKVI s rifampicinom (jakim induktorom CYP3A i P-gp-a) u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 11 dana smanjila C_{max} larotrektiniba za 71 %, a AUC za 81 %. Nema kliničkih podataka o učinku umjerenih induktora, ali očekuje se smanjenje izloženosti larotrektiniba.

Učinci larotrektiniba na druge tvari

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP3A
Klinički podaci prikupljeni u zdravih odraslih ispitanika pokazuju da je istodobna primjena lijeka VITRAKVI (100 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) povećala C_{max} i AUC oralno primijenjenog midazolama 1,7 puta u usporedbi s primjenom samo midazolama, što ukazuje na to da je larotrektinib slabi inhibitor CYP3A.

Nužan je oprez kod istodobne primjene supstrata CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanila, ciklosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa ili takrolimusa) u bolesnika koji uzimaju lijek VITRAKVI. Ako je u bolesnika koji uzimaju VITRAKVI potrebna istodobna primjena tih supstrata CYP3A s uskim terapijskim indeksom, možda će biti potrebno sniziti doze supstrata CYP3A zbog nuspojava.

Učinak larotrektiniba na supstrate CYP2B6
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib inducira CYP2B6. Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom) može smanjiti izloženost tim supstratima.

Učinak larotrektiniba na supstrate drugih prijenosnika
Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je larotrektinib inhibitor OATP1B1. Nisu provedena klinička ispitivanja za istraživanje interakcija sa supstratima OATP1B1. Stoga se ne može isključiti može li istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima OATP1B1 (npr. valsartan, statini) povećati njihovu izloženost.

Utjecaj larotrektiniba na supstrate PXR reguliranih enzima
In vitro ispitivanja ukazuju na to da je larotrektinib slab induktor PXR reguliranih enzima (npr. CYP2C skupine i UGT-a). Istodobna primjena larotrektiniba sa supstratima CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19 (npr. repaglinid, varfarin, tolbutamid ili omeprazol) može smanjiti njihovu izloženost.

Hormonski kontraceptivi
Trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva. Stoga je ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

S obzirom na njegov mehanizam djelovanja, ne može se isključiti štetno djelovanje na fetus kod primjene larotrektiniba u trudnica. Žene reproduktivne dobi moraju se testirati na trudnoću prije početka liječenja lijekom VITRAKVI.
Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. S obzirom da trenutno nije poznato može li larotrektinib smanjiti učinkovitost sustavnih hormonskih kontraceptiva, ženama koje koriste sustavne hormonske kontraceptive potrebno je savjetovati da dodatno koriste i mehaničku metodu kontracepcije.
Muškarcima reproduktivne dobi s partnericom reproduktivne dobi koja nije trudna potrebno je savjetovati korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom VITRAKVI i najmanje mjesec dana nakon primjene posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni larotrektiniba u trudnica.
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka VITRAKVI tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se larotrektinib/metaboliti u majčino mlijeko.
Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.
Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom VITRAKVI i tijekom 3 dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učinku larotrektiniba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze nisu opaženi relevantni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VITRAKVI ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji primaju larotrektinib prijavljeni su omaglica i umor, uglavnom 1. i 2. stupnja, tijekom prva 3 mjeseca liječenja. To može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima tijekom tog razdoblja. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok ne budu u razumnoj mjeri sigurni da terapija lijekom VITRAKVI na njih nema štetan učinak (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) na lijek VITRAKVI prema sve manjoj učestalosti bile su povišen ALT (33 %), povišen AST (31 %), povraćanje (28 %), anemija (27 %), konstipacija (27 %), proljev (25 %), mučnina (23 %), umor (22 %) i omaglica (20 %).
Većina nuspojava bile su 2. ili 3. stupnja. Četvrti stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju sniženje broja neutrofila (2 %), povišenje ALT-a, povišenje AST-a, sniženje broja leukocita, sniženje broja trombocita, mišićnu slabost i povišenje alkalne fosfataze u krvi (svaka < 1 %). Treći stupanj bio je najviši prijavljeni stupanj nuspojava koje uključuju anemiju (7 %), povećanje tjelesne težine (4 %), proljev (3 %), poremećen hod (1 %) i umor, omaglicu, paresteziju, mučninu, mialgiju i povraćanje (svaka < 1 %).
Liječenje lijekom VITRAKVI trajno je prekinuto zbog nuspojava nastalih tijekom liječenja, u 2 % bolesnika (2 slučaja sniženog broja neutrofila, jedan slučaj povišenja ALT-a, povišenja AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, mišićne slabosti, umora i mučnine). Većina nuspojava koje su dovele do sniženja doze nastala je u prva tri mjeseca liječenja.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka VITRAKVI bila je procijenjena u 335 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK, u jednom od tri klinička ispitivanja koja su još u tijeku, ispitivanju 1, 2 („NAVIGATE“) i 3 („SCOUT“) te nakon stavljanja lijeka u promet. Populacija u ispitivanju sigurnosti primjene sastojala se od bolesnika čiji je medijan dobi iznosio 39,0 godina (raspon: 0,1; 90), s time da su pedijatrijski bolesnici činili 37 % populacije. Medijan trajanja liječenja u cjelokupnoj populaciji (n=335) u ispitivanju sigurnosti primjene iznosio je 14,5 mjeseci (raspon: 0,0; 75,2).
Nuspojave prijavljene u bolesnika (n=335) liječenih lijekom VITRAKVI prikazane su u tablici 3 i tablici 4.

Nuspojave su kategorizirane prema klasifikaciji organskih sustava.
Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1,000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (cjelokupna populacija u ispitivanju sigurnosti; n = 335) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Svi stupnjevi	Stupnjevi 3 i 4
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	
	često	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija)[a]
	manje često		snižen broj leukocita (leukopenija)[a,b] snižen broj trombocita (trombocitopenija)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica	
	često	poremećen hod parestezija	poremećen hod
	manje često		omaglica parestezija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	
	često	disgeuzija[c]	proljev
	manje često		povraćanje mučnina
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	oštećenje jetre[d]	oštećenje jetre[a]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija	
	često	mišićna slabost	
	manje često		mialgija mišićna slabost[a, b]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	
	manje često		umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)	
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT)[a] povišena aspartat aminotransferaza (AST)[a] povećanje tjelesne težine (abnormalan dobitak na tjelesnoj težini)
	manje često		povišena alkalna fosfataza u krvi[a, b]

[a] Prijavljene su nuspojave 4. stupnja
[b] Učestalost svakog stupnja bila je manja od < 1 %
[c] Nuspojava disgeuzija uključuje preporučene pojmove „disgeuzija“ i „poremećaj okusa“
[d] Uključuje slučajeve s vrijednostima ALT/AST ≥ 3 x GGN i bilirubina ≥ 2 x GGN

Tablica 4: Nuspojave prijavljene uz lijek VITRAKVI u preporučenoj dozi u pedijatrijskih bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK (n = 124); svi stupnjevi

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Dojenčad i mala djeca (n=42)[a]	Djeca (n=59)[b]	Adolescenti (n=23)[c]	Pedijatrijski bolesnici (n=124)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija)	anemija snižen broj neutrofila (neutropenija) snižen broj leukocita (leukopenija) snižen broj trombocita (trombocitopenija)
	često		snižen broj trombocita (trombocitopenija)	snižen broj trombocita (trombocitopenija)	
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često			omaglica	
	često	omaglica	omaglica parestezija poremećen hod	parestezija poremećen hod	omaglica parestezija poremećen hod
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev	mučnina konstipacija povraćanje proljev
	često		disgeuzija		disgeuzija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često		mialgija	mialgija	
	često		mišićna slabost	mišićna slabost	mialgija mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	umor	umor	umor
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alanin aminotransferaza (ALT) povišena aspartat aminotransferaza (AST) povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) povišena alkalna fosfataza u krvi
	često		povišena alkalna fosfataza u krvi	povećanje tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini)	

[a] Dojenčad/mala djeca (28 dana do 23 mjeseca): prijavljeno je 5 reakcija 4. stupnja smanjenog broja neutrofila (neutropenija) i 2 povišene alkalne fosfataze u krvi. Reakcije 3. stupnja uključivale su 12 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 3 slučaja anemije, povišenog ALT-a i povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini) po 2 slučaja povišene alkalne fosfataze u krvi, proljeva i povraćanja te 1 slučaj povišenog AST-a.

[b] Djeca (2-11 godina): prijavljena je 1 reakcija 4. stupnja smanjenog broja leukocita. Prijavljene reakcije 3. stupnja uključivale su 6 slučajeva smanjenog broja neutrofila (neutropenija), po 2 slučaja anemije i proljeva te po 1 slučaj povišenog ALT-a, povišenog AST-a, poremećenog hoda, povraćanja, povećanja tjelesne težine (abnormalni dobitak na tjelesnoj težini), parestezije i mialgije.

[c] Adolescenti (12 do <18 godina): nisu prijavljene reakcije 4. stupnja. Reakcije 3. stupnja prijavljene su u po 1 slučaju umora, poremećenog hoda i mišićne slabosti.

Opis odabranih nuspojava

Neurološke reakcije
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženih neuroloških nuspojava bio je 3. ili 4. stupanj, zabilježen u 10 (3 %) bolesnika, a uključivao je poremećen hod (4 bolesnika, 1 %), omaglicu (3 bolesnika, < 1 %) i paresteziju (3 bolesnika, < 1 %). Ukupna učestalost iznosila je 20 % za omaglicu, 7 % za paresteziju i 5 % za poremećen hod. Neurološke reakcije koje su dovele do prilagodbe doze ili privremenog prekida primjene uključivale su omaglicu (< 1 %) i paresteziju (< 1 %). U jednog je bolesnika liječenje trajno prekinuto zbog poremećenog hoda 3. stupnja. U svim slučajevima, osim jednog, bolesnici s dokazanim antitumorskim djelovanjem kojima je stanje zahtijevalo sniženje doze, mogli su nastaviti primati lijek u sniženoj dozi i/ili rjeđem rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost
U bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI opažena su odstupanja u nalazima pretraga jetrene funkcije, uključujući ALT, AST, ALP i bilirubin.
U bazi podataka o cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene (n=335), najviši stupanj opaženog povišenja transaminaza bio je 4. stupanj povišenja ALT-a u 6 bolesnika (2 %) i AST-a u 3 bolesnika (1 %). 3. stupanj povišenja ALT-a pojavio se u 17 (5 %), a AST-a u 16 (5 %) bolesnika. Većina povišenja 3. stupnja bila je prolazna, a pojavila se u prva tri mjeseca liječenja i smanjila se na 1. stupanj do 3.-4. mjeseca. Povišenja ALT-a i AST-a 2. stupnja bila su opažena u 34 (10 %), odnosno 32 (10 %) bolesnika, a povišenja ALT-a i AST-a 1. stupnja bila su opažena u 157 (47 %) odnosno 158 (47 %) bolesnika.
Povišenja ALT-a i AST-a koja su dovela do prilagodbi doza ili privremenog prekida primjene nastala su u 13 (5 %), odnosno 12 (5 %) bolesnika (vidjeti dio 4.4). Jedan je bolesnik trajno prekinuo liječenje zbog povišenja ALT-a i AST-a 3.-4. stupnja.
U odraslih bolesnika zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti s povišenjima ALT-a i/ili AST-a 2., 3. ili 4. stupnja težine i povišenjima bilirubina ≥ 2 x GGN. U nekim je slučajevima primjena lijeka VITRAKVI privremeno prekinuta pa nastavljena u nižoj dozi, dok je u drugim slučajevima liječenje trajno prekinuto (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijski bolesnici
Od 335 bolesnika liječenih lijekom VITRAKVI, 124 (37 %) bolesnika bilo je u dobi od rođenja do < 18 godina (n=13 u dobi od rođenja do < 3 mjeseca, n=4 u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 mjeseci, n=17 u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 12 mjeseci, n=8 u dobi od ≥ 12 mjeseci do < 2 godine, n=27 u dobi od ≥ 2 godine do < 6 godina, n=32 u dobi od ≥ 6 godina do < 12 godina, n=23 u dobi od ≥ 12 godina do < 18 godina). Većina nuspojava bila je 1. ili 2. stupnja težine i povukle su se bez prilagodbe doze lijeka VITRAKVI ili prekida liječenja. Nuspojave 3. ili 4. stupnja težine općenito su češće opažene u bolesnika mlađih od 6 godina. Prijavljene su u 69 % bolesnika u dobi od rođenja do < 3 mjeseca te u 48 % bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca do < 6 godina. Prijavljeno je da je smanjen broj neutrofila doveo do prekida uzimanja ispitivanog lijeka, prilagodbe doze te prekida doziranja.

Starije osobe
Od 335 bolesnika u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju sigurnosti primjene koja je primala lijek VITRAKVI, 65 (19 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 20 (6 %) bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Sigurnosni profil u starijih bolesnika (≥ 65 godina) sukladan je onome koji se vidi u mlađih bolesnika. Nuspojave u vidu omaglice (32 % naspram 28 % u svih odraslih), anemije (32 % naspram 25 % u svih odraslih), mišićne slabosti (14 % naspram 11 % u svih odraslih i poremećenog hoda (8 % naspram 5 % u svih odraslih) bile su češće u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem lijekom VITRAKVI su ograničena. Simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju primijeniti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici i imunomodulirajući lijekovi, antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EX12.

Mehanizam djelovanja

Larotrektinib je adenozin-trifosfat (ATP)-kompetitivni i selektivni inhibitor tropomiozin-receptor-kinaze (engl. *tropomyosin receptor kinase*, TRK) koji je namjerno oblikovan tako da se izbjegne djelovanje na neciljne kinaze. Ciljna molekula za larotrektinib je obitelj TRK proteina koja se sastoji od TRKA, TRKB i TRKC kodiranih genima *NTRK1*, *NTRK2* odnosno *NTRK3*. U širokom panelu testova s pročišćenim enzimima, larotrektinib je inhibirao TRKA, TRKB i TRKC, uz vrijednosti IC_{50} između 5 i 11 nM. Jedino drugo djelovanje na kinaze dogodilo se pri 100 puta višim koncentracijama. U *in vitro* i *in vivo* modelima tumora larotrektinib je pokazao antitumorsko djelovanje u stanicama s konstitutivnom aktivacijom TRK proteina nastalom zbog fuzije gena, delecije regulatorne proteinske domene ili u stanicama s pretjeranom ekspresijom TRK proteina.

Fuzija gena unutar otvorenog okvira čitanja (engl. *in-frame*) koja je posljedica kromosomske preraspodjele ljudskih gena *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3* dovodi do stvaranja onkogenih fuzijskih TRK proteina. Tako nastali novi kimerički onkogeni proteini izražavaju se na aberantan način, potičući konstitutivnu aktivnost kinaze i posljedično aktivirajući nizvodne stanične signalne puteve uključene u staničnu proliferaciju i preživljenje, što dovodi do nastanka tumora pozitivnog na fuzijski protein TRK.

Nakon progresije su uočene stečene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na TRK inhibitore. Larotrektinib je imao minimalnu aktivnost u staničnim linijama s točkastim mutacijama u domeni kinaze TRKA, uključujući klinički identificiranu stečenu mutaciju G595R. Točkaste mutacije u domeni kinaze TRKC s klinički identificiranom stečenom rezistencijom na larotrektinib uključuju G623R, G696A i F617L.

Molekularni uzroci primarne rezistencije na larotrektinib nisu poznati. Stoga nije poznato utječe li prisutnost popratnog onkogenog pokretača uz fuzijski gen *NTRK* na djelotvornost inhibicije TRK. U nastavku je naveden izmjereni utjecaj bilo kojih popratnih genomskih promjena na djelotvornost larotrektiniba (vidjeti kliničku djelotvornost).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca
U 36 zdravih odraslih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu u rasponu od 100 mg do 900 mg, VITRAKVI nije produljio QT-interval u klinički značajnoj mjeri.
Doza od 200 mg odgovara maksimalnoj izloženosti (C_{max}) sličnoj onoj uočenoj uz dozu larotrektiniba od 100 mg dva puta dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. Uz primjenu lijeka VITRAKVI uočeno je skraćenje QTcF s najjačim prosječnim utjecajem uočenim između 3 i 24 sata nakon postizanja C_{max} s geometrijskom srednjom vrijednošću skraćenja QTcF od -13,2 ms (raspon -10 do -15,6 ms) od početne vrijednosti. Klinički značaj ovih nalaza nije ustanovljen.

Klinička djelotvornost

Pregled ispitivanja
Djelotvornost i sigurnost lijeka VITRAKVI ispitane su u tri multicentrična, otvorena klinička ispitivanja s jednom skupinom provedena u odraslih i pedijatrijskih onkoloških bolesnika (tablica 5). Ispitivanja su još u tijeku.
U ispitivanju 1 i ispitivanju 3 („SCOUT“) smjeli su sudjelovati bolesnici s dokumentiranim fuzijskim genom *NTRK* i bez njega. Bolesnici uključeni u ispitivanje 2 („NAVIGATE“) morali su imati tumor pozitivan na fuzijski protein TRK. Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu djelotvornosti uključuje 272 bolesnika s tumorom pozitivnim na fuzijski protein TRK uključena u sva tri ispitivanja koji su imali mjerljivu bolest prema kriterijima RECIST v1.1, primarni tumor izvan SŽS-a i primili su najmanje jednu dozu larotrektiniba do srpnja 2022. Ti su bolesnici morali prethodno primiti odgovarajuću standardnu terapiju za njihovu vrstu tumora i stadij bolesti ili koji su, prema mišljenju ispitivača, trebali biti podvrgnuti radikalnom kirurškom zahvatu (poput amputacije uda, resekcije lica ili postupka koji bi uzrokovao paralizu) ili vjerojatno ne bi podnijeli dostupnu standardnu terapiju ili izvukli klinički značajnu korist iz nje s obzirom na uznapredovalost bolesti. Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), koje je utvrđivalo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na maskirani način (engl. *blinded independent review committee*, BIRC).
Nadalje, 41 bolesnik s primarnim tumorima SŽS-a i mjerljivom bolešću na početku ispitivanja liječen je u ispitivanju 2 („NAVIGATE“) i ispitivanju 3 („SCOUT“). Četrdeset od 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a prethodno je liječeno od karcinoma (kirurškim zahvatom, radioterapijom i/ili prethodnom sistemskom terapijom). Odgovor tumora procijenio je ispitivač prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1.

Identifikacija fuzijskih gena *NTRK* oslanjala se na uzorke tkiva za molekularne metode sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) primijenjene u 276 bolesnika, lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR) primijenjenu u 14 bolesnika, fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) primijenjenu u 18 bolesnika te druge metode (sekvenciranje, Nanostring, Sangerovo sekvenciranje ili kromosomski mikročip) primijenjene u 5 bolesnika.

Tablica 5: Klinička ispitivanja koja su doprinijela analizama djelotvornosti kod solidnih i primarnih tumora SŽS-a

Naziv i dizajn ispitivanja i populacija bolesnika	Doza i formulacija	Vrste tumora uključene u analizu djelotvornosti	n
Ispitivanje 1 NCT02122913 • otvoreno ispitivanje faze 1 povišenja doze s proširenjem; faza proširenja zahtijevala je tumore s fuzijskim genom *NTRK* • odrasli bolesnici (≥ 18 godina) s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	doze do 200 mg jedanput ili dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	štitna žlijezda (n=4) žlijezda slinovnica (n=3) GIST (n=2)[a] sarkom mekog tkiva (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] nepoznat primarni tumor (n=1)	13
Ispitivanje 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 2 na raznim vrstama tumora • odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 12 godina s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*	100 mg dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	sarkom mekog tkiva (n=27) štitna žlijezda (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] žlijezda slinovnica (n=22) debelo crijevo (n=18) primarni tumor SŽS-a (n=15) melanom (n=8)[b] gušterača (n=6) dojka, nesekretorni (n=6)[b] dojka, sekretorni (n=4) kolangiokarcinom (n=4) GIST (n=3)[a] prostata (n=2) crvuljak, atipični karcinoid pluća, sarkom kosti, cerviks, jetra[e], duodenum, zvukovod[b], želudac, jednjak, SCLC[b,d], rektum, timus, rak nepoznate primarne lokalizacije, urotel, maternica (svaki n=1)	179
Ispitivanje 3 „SCOUT“ NCT02637687 • multinacionalno, otvoreno ispitivanje faze 1/2 povišenja doze i proširenja; faza 2 proširenja zahtijevala je kohortu s uznapredovalim solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK*, uključujući lokalno uznapredovali infantilni fibrosarkom • pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 1 mjeseca do 21 godine s uznapredovalim karcinomom ili primarnim tumorom SŽS-a	doze do 100 mg/m^2 dvaput na dan (kapsule od 25 mg, 100 mg ili oralna otopina od 20 mg/ml)	infantilni fibrosarkom (n=49) sarkom mekog tkiva (n=39)[b] primarni tumor SŽS-a (n=26) kongenitalni mezoblastični nefrom (n=2) sarkom kosti (n=2) štitna žlijezda (n=1) melanom (n=1) dojka, sekretorni (n=1)	121
Ukupni broj bolesnika (n)*			225

[*] sastoji se od 272 bolesnika s procijenjenim odgovorom tumora od strane IRC-a i 41 bolesnika s primarnim tumorima SŽS-a (uključujući astrocitom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronalne tumore, neuronalne i mješovite neuronalno-glijalne tumore te primitivni neuroektodermalni tumor, nespecificirani) s procijenjenim odgovorom tumora od strane ispitivača
[a] GIST: gastrointestinalni stromalni tumor
[b] metastaze u mozgu opažene su u nekih bolesnika sa sljedećim vrstama tumora: pluća (NSCLC, SCLC), štitne žlijezde, melanomom, dojke (nesekretorni), zvukovoda i sarkomom mekih tkiva
[c] NSCLC: karcinom ne-malih stanica pluća (engl. *non-small cell lung cancer*)
[d] SCLC: karcinom malih stanica pluća
[e] hepatocelularni karcinom

Početne značajke svih 272 bolesnika sa solidnim tumorima s fuzijskim genom *NTRK* bile su sljedeće: medijan dobi 41 godina (raspon 0-90 godina); 35 % u dobi < 18 godina, a 65 % u dobi od ≥ 18 godina; 57 % bijelci i 49 % muškarci; te ECOG PS 0-1 (89 %), 2 (9 %) ili 3 (2 %). Devedeset dva posto bolesnika prethodno je primalo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Od njih je 72 % prethodno primilo sistemsku terapiju s medijanom od 1 prethodno primljenog terapijskog protokola. Dvadeset šest posto svih bolesnika prethodno nije primilo nikakvu sistemsku terapiju. U ta 272 bolesnika najčešće zastupljene vrste tumora bile su sarkom mekog tkiva (25 %), infantilni fibrosarkom (18 %), karcinom štitne žlijezde (11 %), karcinom pluća (10 %) i tumor žlijezde slinovnice (9 %).
Početne značajke 41 bolesnika s primarnim tumorom SŽS-a s fuzijskim genom *NTRK* prema procjeni ispitivača bile su sljedeće: medijan dobi 11 godina (raspon: 1-79 godina), 28 bolesnika u dobi < 18 godina i 13 bolesnika u dobi ≥ 18 godina, 28 bolesnika bili su bijelci, 20 bolesnika bilo je muškog spola, a ECOG status bio je 0-1 (36 bolesnika) ili 2 (4 bolesnika). Četrdeset bolesnika (98 %) prethodno je primilo terapiju za liječenje karcinoma, definiranu kao kirurški zahvat, radioterapija ili sistemska terapija. Prethodno su primili medijan od 1 sistemskog terapijskog protokola.

Rezultati djelotvornosti
Objedinjeni rezultati djelotvornosti za ukupnu stopu odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do prvog odgovora u populaciji za primarnu analizu (n=272) te nakon naknadnog dodatka primarnih tumora SŽS-a (n=41), rezultirajući objedinjenim skupom podataka (n=313), prikazani su u tablici 6 i tablici 7.

Tablica 6: Objedinjeni rezultati djelotvornosti u solidnih tumora uključujući ili izostavljajući primarne tumore SŽS-a

Parametar djelotvornosti	**Analiza u solidnih tumora izostavljajući primarne tumore SŽS-a (n = 272)[a]**	**Analiza u solidnih tumora uključujući primarne tumore SŽS-a (n = 313)[a, b]**
Ukupna stopa odgovora (ORR)[a] % (n) [95 % CI]	67 % (182) [61; 72]	61 % (191) [55; 66]
Potpuni odgovor (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patološki potpuni odgovor[c]	5 % (13)	4 % (13)
Djelomični odgovor (PR)	39 % (107)	37 % (115)[d]
Vrijeme do prvog odgovora (medijan, mjeseci) [raspon]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trajanje odgovora (medijan, mjeseci) [raspon] % s trajanjem ≥ 12 mjeseci % s trajanjem ≥ 24 mjeseca % s trajanjem ≥ 36 mjeseci	43,3 [0,0+; 65,4+] 80 % 66 % 54 %	41,5 [0,0+; 65,4+] 79 % 64 % 52 %

+ označava da još traje
[a] Analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za solidne tumore osim primarnih tumora SŽS-a (272 bolesnika)
[b] Procjena ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1 za primarne tumore SŽS-a (41 bolesnik)
[c] Patološki CR je CR koji su postigli bolesnici liječeni larotrektinibom te potom podvrgnuti kirurškoj resekciji nakon koje patološkom procjenom nakon zahvata nisu pronađene žive tumorske stanice, a margine su bile negativne. Najbolji odgovor prije operacije u ovih je bolesnika promijenjen u patološki CR nakon operacije prema kriterijima RECIST v1.1.

Tablica 7: Ukupna stopa i trajanje odgovora prema vrsti tumora*

Vrsta tumora	Bolesnici (n = 313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % CI	mjeseci			raspon (mjeseci)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom mekog tkiva	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilni fibrosarkom	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primarni tumor SŽS-a	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štitna žlijezda	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pluća	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Žlijezda slinovnica	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4; 59,1+
Debelo crijevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Dojka	11						
nesekretorni[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekretorni[b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanom	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Gušterača	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinalni stromalni tumor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalni mezoblastični nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29,4+; 44,5

DOR: trajanje odgovora
NR: nije postignuto
*nema dostupnih podataka za sljedeće vrste tumora: kolangiokarcinom (n=4); prostata, nepoznat primarni karcinom (svaki n=2); crvuljak, cerviks, jetra, duodenum, zvukovod, želudac, jednjak, rektum, timus, urotel, maternica (svaki n=1)
+ označava odgovor koji još traje
[a] analiza neovisnog stručnog povjerenstva prema kriterijima RECIST v1.1 za sve tipove tumora osim za bolesnike s primarnim tumorom SŽS-a koji su ocijenjeni procjenom ispitivača prema kriterijima RANO ili RECIST v1.1
[b] 3 bolesnika s potpunim odgovorom, 1 bolesnik s djelomičnim odgovorom
[c] 1 bolesnik s potpunim odgovorom, 2 bolesnika s djelomičnim odgovorom

Zbog male učestalosti tumora pozitivnih na fuzijski protein TRK ispitivani su bolesnici s različitim vrstama tumora s tim da je u skupinama s nekim vrstama tumora broj bolesnika bio ograničen, uzrokujući nesigurnu procjenu ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema vrsti tumora. ORR u ukupnoj populaciji ne mora izražavati očekivani odgovor u specifičnoj vrsti tumora.

U subpopulaciji odraslih (n = 178) ORR je bio 58 %. U pedijatrijskoj subpopulaciji (n=94) ORR je bio 84 %.

U 238 bolesnika sa širokom molekularnom karakterizacijom prije liječenja larotrektinibom, u 128 bolesnika koji su dodatno uz fuzijski gen *NTRK* imali druge genomske promjene ORR je bio 52 %, a u 110 bolesnika bez drugih genomskih promjena ORR je bio 76 %.

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu

Objedinjeni skup podataka za primarnu analizu sastojao se od 272 bolesnika te nije uključivao primarne tumore SŽS-a. Medijan trajanja liječenja prije progresije bolesti iznosio je 19,6 mjeseci (raspon: od 0,10 do 75,2 mjeseca) na temelju prestanka prikupljanja podataka u srpnju 2022. godine. Pedeset sedam posto bolesnika primalo je VITRAKVI 12 mjeseci ili dulje, 34 % primalo je VITRAKVI 24 mjeseca ili dulje, a 21 % primalo je VITRAKVI 36 mjeseci ili dulje, s time da je u vrijeme analize praćenje još trajalo.
U vrijeme analize, medijan trajanja odgovora bio je 43,3 mjeseca (raspon: 0,0+ do 65,4+), 80 % [95 % CI: 74, 86] procijenjenih odgovora trajalo je 12 mjeseci ili dulje, 66 % [95 % CI: 58, 74] trajalo je 24 mjeseca ili dulje, a 51 % [95 % CI: 42, 60] odgovora trajalo je 36 mjeseci ili dulje. Osamdeset i šest posto (86 %) [95 % CI: 82, 90] liječenih bolesnika bilo je živo godinu dana nakon početka terapije, 77 % [95 % CI: 72, 82] dvije godine nakon početka terapije, a 72 % [95 % CI: 66, 78] nakon tri

godine, s tim da medijan ukupnog preživljenja nije još bio dosegnut. Medijan preživljenja bez progresije bolesti u vrijeme analize bio je 30,8 mjeseci, sa stopom preživljenja bez progresije bolesti od 65 % [95 % CI: 59, 71] nakon godinu dana, 56 % [95 % CI: 49, 62] nakon dvije godine te 43 % [95 % CI: 36, 50] nakon tri godine.
Medijan promjene veličine tumora u objedinjenom skupu podataka za primarnu analizu pokazao je smanjenje za 79 %.

Bolesnici s primarnim tumorom SŽS-a

U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, u 9 od 41 bolesnika (22 %) s primarnim tumorom SŽS-a potvrđen je odgovor, s time da je u 1 od 41 bolesnika (2 %) zabilježen odgovor bio potpun, a u 8 bolesnika (20 %) djelomičan. Daljnjih 20 bolesnika (49 %) imalo je stabilnu bolest. Dvanaest bolesnika (29 %) imalo je progresivnu bolest. U vrijeme prestanka prikupljanja podataka, raspon trajanja liječenja iznosio je 1,7 do 50,9 mjeseci i liječenje je još trajalo u 13 od 41 bolesnika, s tim da je u jednog od tih bolesnika liječenje nastavljeno nakon progresije bolesti.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja". To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s karcinomom koji su uzimali VITRAKVI u kapsulama, larotrektinib je postigao vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) približno 1 sat nakon doziranja. Poluvijek ($t_{½}$) iznosi približno 3 sata i stanje dinamične ravnoteže postiže se unutar 8 dana uz sistemsko nakupljanje od 1,6 puta. Pri preporučenoj dozi od 100 mg uzimanoj dvaput na dan, aritmetička srednja vrijednost (± standardna devijacija) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže i svakodnevni AUC u odraslih iznosili su 914 ± 445 ng/ml odnosno 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* ispitivanja pokazala su da larotrektinib nije supstrat za OATP1B1 ili OATP1B3.

In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih CYP-ova.
In vitro ispitivanja pokazuju da larotrektinib ne inhibira prijenosnike BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 i MATE2-K u klinički važnim koncentracijama i vjerojatno neće utjecati na klirens supstrata ovih prijenosnika.

Apsorpcija

VITRAKVI je dostupan u obliku kapsula i oralne otopine.
Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti larotrektiniba bila je 34 % (raspon: od 32 % do 37 %) nakon jednokratne oralne doze od 100 mg. U zdravih odraslih ispitanika, AUC larotrektiniba iz formulacije oralne otopine bila je slična onoj iz kapsule, s time da je C_{max} bio 36 % viši kod oralne otopine.
C_{max} larotrektiniba bio je snižen za približno 35 % i nije bilo utjecaja na AUC u zdravih ispitanika kojima je VITRAKVI bio primijenjen nakon visokokaloričnog obroka bogatog mastima u usporedbi s C_{max} i AUC nakon što su tijekom noći bili natašte.

Učinak lijekova koji povisuju želučani pH na larotrektinib
Topljivost larotrektiniba ovisi o pH. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je u tekućem volumenu relevantnom za gastrointestinalni trakt larotrektinib potpuno topljiv u cijelom rasponu pH u gastrointestinalnom traktu. Stoga nije vjerojatno da će lijekovi koji mijenjaju pH utjecati na larotrektinib.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije larotrektiniba u zdravih odraslih ispitanika iznosila je 48 l nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg. Vezanje larotrektiniba za proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je približno 70 % i nije ovisilo o koncentraciji lijeka. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosio je približno 0,9.

Biotransformacija

Larotrektinib je najviše bio metaboliziran pomoću CYP3A4/5 *in vitro*. Nakon oralne primjene jednokratne doze od 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, nepromijenjeni larotrektinib (19 %) i O-glukuronid koji nastaje nakon gubitka hidroksipirolidinskog dijela (26 %) bili su glavne sastavnice radioaktivnog lijeka u cirkulaciji.

Eliminacija

Poluvijek larotrektiniba u plazmi bolesnika s tumorima koji su primali 100 mg lijeka VITRAKVI dvaput na dan iznosio je približno 3 sata. Srednja vrijednost klirensa (CL) larotrektiniba iznosila je približno 34 l/h nakon intravenske primjene mikroobilježivača zajedno s oralnom dozom od 100 mg lijeka VITRAKVI.

Izlučivanje

Nakon oralne primjene 100 mg radioaktivno obilježenog larotrektiniba zdravim odraslim ispitanicima, 58 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 39 % u mokraći, a kad se intravenska doza mikroobilježivača dala zajedno sa 100 mg oralne doze larotrektiniba, 35 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 53 % u mokraći. Dio izlučen kao neizmijenjeni lijek u mokraći iznosio je 29 % nakon i.v. doze mikroobilježivača, pokazujući da je izravno izlučivanje putem bubrega činilo 29 % ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) larotrektiniba nakon jedne doze u zdravih odraslih ispitanika bile su proporcionalne dozi do 400 mg i nešto veće od proporcionalnih kod doza od 600 do 900 mg.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici
Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, izloženost (C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan bila je viša nego u odraslih (≥ 18 godina starosti) koji su dobivali dozu od 100 mg dvaput na dan (vidjeti tablicu 8).
Podaci o izloženosti u male djece (u dobi od 1 mjesec do < 2 godine starosti) u preporučenoj dozi su ograničeni (n=40).

Tablica 8: Izloženost (C_{max} i AUC na dan 1[a]) u bolesnika grupiranih po dobnim skupinama kod preporučene doze od 100 mg/m^2 uz najviše 100 mg dvaput na dan

Dobna skupina	n=348[b]	Višekratnik promjene u usporedbi s bolesnicima ≥ 18 godina starosti [c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 do < 3 mjeseca	9	4,2	4,5
3 do < 6 mjeseci	4	2,6	2,5
6 do < 12 mjeseci	18	2,5	1,9
1 do < 2 godine	9	2,0	1,4
2 do < 6 godina	31	2,0	1,4
6 do < 12 godina	26	1,5	1,2
12 do < 18 godina	27	1,2	1,0
≥ 18 godina	224	1,0	1,0

[a] površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) za 24 sata na dan 1
[b] broj bolesnika od presječnog datuma prikupljanja podataka 26. 11. 2020.
[c] višekratnik promjene je omjer navedene dobne skupine prema skupini u dobi od ≥ 18 godina. Višekratnik promjene od 1 znači da nema razlike.

Starije osobe
Podaci u starijih osoba su ograničeni. Farmakokinetički podaci dostupni su samo za 2 bolesnika starija od 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima.
Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Opaženo je da se $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektiniba povećao 1,3 puta u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, 2 puta u bolesnika s umjerenim i 3,2 puta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre naspram onih s normalnom funkcijom jetre. Opaženo je blago povećanje C_{max} za 1,1, 1,1 odnosno 1,5 puta.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Farmakokinetičko ispitivanje bilo je provedeno u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su zahtijevali dijalizu, te u zdravih odraslih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su po dobi, indeksu tjelesne mase i spolu odgovarali bolesnicima. Svi su ispitanici primili jednokratnu dozu od 100 mg larotrektiniba. Povećanje C_{max} larotrektiniba od 1,25 puta i $AUC_{0\text{-}inf}$ od 1,46 puta bilo je opaženo u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega naspram onih s normalnom funkcijom bubrega.

Druge posebne populacije
Čini se da spol nije utjecao na farmakokinetiku larotrektiniba u klinički značajnoj mjeri. Nije bilo dovoljno podataka za ispitivanje mogućeg utjecaja etničke pripadnosti na sistemsku izloženost larotrektinibu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost bila je procijenjena u ispitivanjima svakodnevne oralne primjene u trajanju do 3 mjeseca na štakorima i majmunima. Kožne lezije koje su ograničavale dozu bile su opažene samo na štakorima i bile su glavni razlog mortaliteta i morbiditeta. Kožne lezije nisu bile opažene na majmunima.
Klinički znakovi gastrointestinalne toksičnosti ograničavale su dozu na majmunima. Na štakorima je bila opažena jaka toksičnost (STD10) pri dozama koje odgovaraju 1 do 2 puta većem AUC-u od onog kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije opažena značajna sistemska toksičnost na majmunima

pri dozama koje odgovaraju onima > 10 puta većima od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Embriotoksičnost/teratogenost

Larotrektinib nije bio ni teratogen ni embriotoksičan kad se svakodnevno davao u razdoblju organogeneze gravidnim ženkama štakora i kunića u dozama toksičnima za majku, tj. onima koje su 32 puta (štakor) i 16 puta (kunići) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Larotrektinib prelazi placentu kod obje vrste.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinka larotrektiniba na plodnost. U 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti, larotrektinib nije imao histološki učinak na reproduktivne organe mužjaka kod štakora i majmuna pri najvišim ispitanim dozama koje su bile približno 7 puta (mužjaci štakora) i 10 puta (mužjaci majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Isto tako, larotrektinib nije imao učinka na spermatogenezu u štakora.

U 1-mjesečnom ispitivanju ponovljenih doza na štakorima opaženo je manje žutih tijela, povećana incidencija anestrusa i smanjena težina maternice s atrofijom maternice i ti su učinci bili reverzibilni. Nisu bili opaženi učinci na reproduktivne organe ženki u 3-mjesečnim ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima pri dozama koje su bile približno 3 puta (ženke štakora) i približno 17 puta (ženke majmuna) veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.
Larotrektinib je primjenjivan na mladim štakorima od 7. do 70. dana nakon okota. Smrtnost prije odbića (prije 21. dana od okota) uočena je pri visokim dozama koje odgovaraju AUC-u 2,5 do 4 puta većem od onoga pri preporučenoj dozi. Utjecaj na rast i živčani sustav uočeni su pri razinama AUC-a koje su iznosile 0,5 do 4 puta AUC pri preporučenoj dozi. Prirast tjelesne težine bio je smanjen u ženske i muške mladunčadi prije odbića, s tim da je u ženki nakon odbića došlo do porasta na kraju izloženosti, dok se smanjen prirast tjelesne težine u mužjaka zadržao i nakon odbića, bez oporavka. Zaostatak u rastu u mužjaka bio je povezan s odgođenim pubertetom. Učinci na neurološki sustav (npr. promijenjena funkcionalnost stražnjih nogu i, vjerojatno, pojačano zatvaranje očiju) djelomično su se povukli. Pri visokim dozama zabilježena je i manja stopa trudnoće unatoč normalnom parenju.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti larotrektiniba.
Larotrektinib nije imao mutageno djelovanje na testovima reverznih mutacija u bakterijama (Amesov test) i u *in vitro* testovima mutageneze kod sisavaca. Larotrektinib je bio negativan na *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima kod maksimalne tolerirane doze od 500 mg/kg.

Sigurnosna farmakologija

Sigurnosna farmakologija larotrektiniba bila je procijenjena u nekoliko *in vitro* i *in vivo* ispitivanja u kojima su se procijenili učinci na kardiovaskularni, središnji živčani, dišni i probavni sustav kod različitih vrsta. Larotrektinib nije imao štetne učinke na hemodinamske parametre i EKG intervale na telemetrijski praćenim majmunima pri izloženosti (C_{max}) koja je bila približno 6 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi. Larotrektinib nije imao neurobihevioralne učinke u odraslih životinja (npr. štakora, miševa, makaki majmuna) pri izloženosti (C_{max}) koja je najmanje 7 puta veća od one u ljudi. Larotrektinib nije imao učinak na respiratornu funkciju kod štakora; pri izloženostima (C_{max}) koje su barem 8 puta veće od terapijske izloženosti u ljudi. Kod štakora je larotrektinib ubrzao prolazak crijevnog sadržaja i povećao lučenje želučanog soka i kiselost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

pročišćena voda
hidroksipropilbetadeks 0,69
sukraloza (E 955)
natrijev citrat (E 331)
natrijev benzoat (E 211)
aroma jagode
citratna kiselina (E 330)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 10 dana.
Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg stakla (tipa III) s polipropilenskim (PP) zatvaračem s navojem sigurnim za djecu.

Svaka kutija sadrži dvije boce, svaku s 50 ml oralne otopine.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

<u>Upute za primjenu:</u>

Štrcaljka za usta
- Upotrijebite pogodnu štrcaljku za usta s CE oznakom i adapter za bočicu (promjera 28 mm) ako je primjenjivo.
  - Za volumene manje od 1 ml koristite štrcaljku za usta od 1 ml graduiranu na 0,1 ml.
  - Za volumene od 1 ml i veće koristite štrcaljku za usta od 5 ml graduiranu na 0,2 ml.
- Otvorite bocu: pritisnite zatvarač boce i zakrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Umetnite adapter za bocu u grlo boce i provjerite je li dobro pričvršćen.
- Uzmite štrcaljku za usta i provjerite je li klip potisnut do kraja. Stavite oralnu štrcaljku u otvor adaptera. Okrenite bocu dnom prema gore.
- Povucite klip prema dolje kako biste napunili štrcaljku za usta malom količinom otopine, a zatim potisnite klip prema gore da uklonite eventualne mjehuriće.
- Povucite klip prema dolje do graduacijske oznake koja pokazuje propisanu količinu u ml.
- Okrenite bocu dnom prema dolje i izvadite štrcaljku za usta iz adaptera boce.
- Polako potiskujte klip, usmjeravajući mlaz tekućine prema unutarnjoj strani obraza kako biste omogućili prirodno gutanje.
- Zatvorite bocu originalnim zatvaračem (ostavite adapter na mjestu).

Nazogastrična sonda

- Primijenite odgovarajuću nazogastričnu sondu. Vanjski promjer nazogastrične sonde treba izabrati u skladu sa značajkama bolesnika. Uobičajen promjer sonde, duljina sonde i izvedeni volumeni punjenja navedeni su u tablici 9.
- Hranjenje treba prekinuti i sondu isprati s najmanje 10 ml vode. NAPOMENA: Vidjeti točku direktno dolje za iznimke za novorođenčad i bolesnike s ograničenim unosom tekućine.
- Za primjenu lijeka VITRAKVI kroz nazogastričnu sondu potrebno je koristiti odgovarajuću štrcaljku.
  Sondu treba ponovo isprati s najmanje 10 ml vode kako bi se osigurala isporuka lijeka VITRAKVI te očistila sonda.
  U novorođenčadi i djece s ograničenim unosom tekućine može biti potrebno primijeniti minimalne količine za ispiranje od 0,5 do 1 ml ili ispiranje zrakom kako bi se isporučio lijek VITRAKVI.
- Nastavite s hranjenjem.

Tablica 9: Preporučene dimenzije sonde prema dobnoj skupini

Bolesnici	**Promjer sonde za standardne pripravke**	**Promjer sonde za pripravke visoke gustoće**	**Duljina sonde (cm)**	**Volumen punjenja sonde (ml)**
Novorođenčad	4 - 5 FR	6 FR	40 - 50	0,25 - 0,5
Djeca	6 FR	8 FR	50 - 80	0,7 - 1,4
Odrasli	8 FR	10 FR	80 - 120	1,4 - 4,2

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	**Do datuma**
Kako bi se dodatno potvrdila djelotvornost neovisna o histologiji te kako bi se ispitali primarni i sekundarni mehanizmi rezistencije, nositelj odobrenja dužan je dostaviti analizu objedinjenog skupa podataka za povećani uzorak uključujući završno izvješće ispitivanja LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31. ožujka 2025.
Kako bi se dodatno ispitala dugotrajna toksičnost i utjecaj larotrektiniba na razvoj u pedijatrijskih bolesnika, s posebnim naglaskom na neurološki razvoj uključujući kognitivnu funkciju, nositelj odobrenja dužan je dostaviti završno izvješće ispitivanja LOXO-TRK-15003 (SCOUT) uključujući 5-godišnje podatke praćenja.	31. ožujka 2027.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Kapsule progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VITRAKVI 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Kapsule progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VITRAKVI 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: saharozu, E 420, E 1520, E 218. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 30 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: saharozu, E 420, E 1520, E 218. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 ml oralna otopina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 30 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: E 211. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 x 50 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 10 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba u obliku larotrektinibsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: E 211. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 10 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1385/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VITRAKVI 25 mg tvrde kapsule
VITRAKVI 100 mg tvrde kapsule
larotrektinib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako lijek dajete djetetu, molimo da ono što piše za Vas primijenite na Vaše dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI
3. Kako uzimati VITRAKVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VITRAKVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi

Za što se VITRAKVI koristi
VITRAKVI sadrži djelatnu tvar larotrektinib.

Primjenjuje se u odraslih, adolescenata i djece za liječenje solidnih tumora (raka) na različitim mjestima u tijelu uzrokovanih promjenama gena *NTRK* (gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK)).
VITRAKVI se primjenjuje samo kada
- su ti tumori uznapredovali ili se proširili na druge dijelove tijela ili bi njihovo kirurško uklanjanje vjerojatno prouzročilo teške komplikacije **i**
- nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja.

Prije nego što dobijete VITRAKVI, liječnik će provesti pretragu da provjeri imate li promjenu u genu *NTRK*.

Kako VITRAKVI djeluje
U bolesnika čiji je rak nastao zbog promjene u genu *NTRK*, ta promjena gena uzrokuje da tijelo proizvodi nenormalan protein pod nazivom fuzijski TRK protein koji može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i raka. VITRAKVI zaustavlja djelovanje fuzijskih TRK proteina i tako može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći u smanjenju veličine raka.

U slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako VITRAKVI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI

Nemojte uzimati VITRAKVI
- ako ste alergični na larotrektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Pretrage i pregledi
VITRAKVI Vam može povećati količinu jetrenih enzima ALT i AST i bilirubina u krvi. Liječnik će provesti krvne pretrage prije i tijekom liječenja da bi Vam provjerio razinu ALT-a, AST-a i bilirubina te koliko Vam dobro funkcionira jetra.

Drugi lijekovi i VITRAKVI
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog je taj što neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje VITRAKVI ili VITRAKVI može utjecati na djelovanje drugih lijekova.
Osobito obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate neke od sljedećih lijekova:
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih ili bakterijskih infekcija kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje Cushingovog sindroma, pod nazivom ketokonazol
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije kao što su atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin, efavirenz
- lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom nefazodon
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbital
- biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom gospina trava
- lijek koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze, pod nazivom rifampicin
- lijek koji se primjenjuje za ublažavanje jake boli pod nazivom alfentanil
- lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja kao što su ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- lijek koji se primjenjuje za liječenje poremećaja srčanog ritma, pod nazivom kinidin
- lijekovi koji se primjenjuju za liječene migrena, pod nazivom dihidroergotamin i ergotamin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje dugotrajnih bolova, pod nazivom fentanil
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu nevoljnih pokreta ili zvukova, pod nazivom pimozid
- lijek koji pomaže u prestanku pušenja, pod nazivom bupropion
- lijekovi koji snižavaju razinu šećera u krvi, pod nazivom repaglinid, tolbutamid
- lijek koji sprječava zgrušavanje krvi, pod nazivom varfarin
- lijek koji se koristi za smanjenje stvaranja kiseline u želucu, pod nazivom omeprazol
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu visokog krvnog tlaka, pod nazivom valsartan
- grupu lijekova koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola, pod nazivom statini
- hormonski lijekovi koji se primjenjuju za kontracepciju, vidjeti ispod dio „Kontracepcija - u muškaraca i žena“.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Uzimanje lijeka VITRAKVI s hranom i pićem
Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa dok uzimate VITRAKVI, zato što Vam to može povećati količinu lijeka VITRAKVI u tijelu.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Lijek VITRAKVI se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer učinak lijeka VITRAKVI na nerođeno dijete nije poznat.

Dojenje
Nemojte dojiti za vrijeme uzimanja ovog lijeka i tijekom 3 dana nakon zadnje doze zato što nije poznato prelazi li VITRAKVI u majčino mlijeko.

Kontracepcija - u muškaraca i žena
Potrebno je izbjegavati trudnoću za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
Ako možete zatrudnjeti, Vaš liječnik treba napraviti test na trudnoću prije početka liječenja.
Morate primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije dok uzimate lijek VITRAKVI te najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze, ako
- možete zatrudnjeti. Ako primjenjujete hormonske kontraceptive, trebate dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije, npr. kondom.
- imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti.

Pitajte liječnika o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Upravljanje vozilima, biciklom i strojevima
VITRAKVI Vam može izazvati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati VITRAKVI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Odrasli (stariji od 18 godina)
- Preporučena doza lijeka VITRAKVI je 100 mg (1 kapsula od 100 mg ili 4 kapsule od 25 mg), dvaput na dan.
- Vaš liječnik će provjeriti Vašu dozu i po potrebi je promijeniti.

Djeca i adolescenti
- Liječnik Vašeg djeteta izračunat će odgovarajuću dozu za Vaše dijete na temelju njegove visine i težine.
- Maksimalna preporučena doza je 100 mg (1 kapsula od 100 mg ili 4 kapsule od 25 mg), dvaput na dan.
- Liječnik Vašeg djeteta provjerit će dozu i po potrebi je promijeniti.

Za bolesnike koji ne mogu progutati kapsule dostupna je oralna otopina lijeka VITRAKVI.

Kako uzimati ovaj lijek
- VITRAKVI se može uzimati s hranom ili bez nje.
- Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
- Kapsule VITRAKVI progutajte cijele s čašom vode. Nemojte otvarati, žvakati ili drobiti kapsule jer imaju jako gorak okus.

Ako uzmete više lijeka VITRAKVI nego što ste trebali
Odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili otiđite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

Ako ste propustili dozu lijeka VITRAKVI
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ili ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati VITRAKVI
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora o tome s liječnikom. Važno je da uzimate VITRAKVI onoliko dugo koliko Vam to kaže liječnik.
Ako ne možete uzimati lijek kako Vam je liječnik propisao, odmah se obratite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava:**
- omaglica (vrlo česta nuspojava, može se javiti u više od 1 na 10 osoba), trnci, utrnulost ili žarenje u šakama i stopalima, otežan normalan hod (česta nuspojava, može se javiti u najviše 1 na 10 osoba). To mogu biti simptomi **problema sa živčanim sustavom.**

Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- možete izgledati blijedo i osjećati pojačan rad srca, što mogu biti simptomi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije)
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, što mogu biti simptomi sniženog broja bijelih krvnih stanica („neutropenija“, „leukopenija“)
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- zatvor
- bol u mišićima (mialgija)
- osjećaj umora
- povišena razina jetrenih enzima u krvnim pretragama
- povećanje tjelesne težine.

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):
- možete biti skloniji modricama ili krvarenju, što mogu biti simptomi smanjenog broja krvnih pločica (trombocitopenije)
- promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- mišićna slabost
- povišena razina alkalne fosfataze u krvnim pretragama (vrlo često u djece).

Nepoznato (nije poznato koliko često nastaju):
- može Vam se javiti kombinacija umora, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, gubitka apetita, mučnine ili povraćanja, žute boje kože ili očiju, sklonosti modricama ili krvarenju i tamne boje mokraće. To mogu biti simptomi problema s jetrom.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VITRAKVI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da kapsule izgledaju oštećeno.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VITRAKVI sadrži
Djelatna tvar je larotrektinib.
Jedna VITRAKVI 25 mg kapsula sadrži 25 mg larotrektiniba (u obliku sulfata).
Jedna VITRAKVI 100 mg kapsula sadrži 100 mg larotrektiniba (u obliku sulfata).

Drugi sastojci su:
Ovojnica kapsule:
- želatina
- titanijev dioksid (E 171)

Boja za otisak:
- šelak, izbjeljeli bez voska
- boja *indigo carmine aluminium lake* (E 132)
- titanijev dioksid (E 171)
- propilenglikol (E 1520)
- dimetikon 1000

Kako VITRAKVI izgleda i sadržaj pakiranja
- VITRAKVI 25 mg isporučuje se kao bijela neprozirna tvrda želatinozna kapsula (18 mm dugačka x 6 mm široka), s plavo otisnutim križem „BAYER“ i „25 mg“ na tijelu kapsule
- VITRAKVI 100 mg isporučuje se kao bijela neprozirna tvrda želatinozna kapsula (22 mm dugačka x 7 mm široka), s plavo otisnutim križem „BAYER“ i „100 mg“ na tijelu kapsule

Jedna kutija sadrži jednu plastičnu bocu sa zatvaračem sigurnim za djecu sa 56 tvrdih želatinoznih kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje". To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako lijek dajete djetetu, molimo da ono što piše za Vas primijenite na Vaše dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI
3. Kako uzimati VITRAKVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VITRAKVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi

Za što se VITRAKVI koristi
VITRAKVI sadrži djelatnu tvar larotrektinib.

Primjenjuje se u odraslih, adolescenata i djece za liječenje solidnih tumora (raka) na različitim mjestima u tijelu uzrokovanih promjenama gena *NTRK* (gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK)).
VITRAKVI se primjenjuje samo kada
- su ti tumori uznapredovali ili se proširili na druge dijelove tijela ili bi njihovo kirurško uklanjanje vjerojatno prouzročilo teške komplikacije **i**
- nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja.

Prije nego što dobijete VITRAKVI, liječnik će provesti pretragu da provjeri imate li promjenu u genu *NTRK*.

Kako VITRAKVI djeluje
U bolesnika čiji je rak nastao zbog promjene u genu *NTRK*, ta promjena gena uzrokuje da tijelo proizvodi nenormalan protein pod nazivom fuzijski TRK protein koji može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i raka. VITRAKVI zaustavlja djelovanje fuzijskih TRK proteina i tako može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći u smanjenju veličine raka.

U slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako VITRAKVI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI

Nemojte uzimati VITRAKVI
- ako ste alergični na larotrektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Pretrage i pregledi
VITRAKVI Vam može povećati količinu jetrenih enzima ALT i AST i bilirubina u krvi. Liječnik će provesti krvne pretrage prije i tijekom liječenja da bi Vam provjerio razinu ALT-a, AST-a i bilirubina te koliko Vam dobro funkcionira jetra.

Drugi lijekovi i VITRAKVI
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog je taj što neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje VITRAKVI ili VITRAKVI može utjecati na djelovanje drugih lijekova.
Osobito obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate neke od sljedećih lijekova:
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih ili bakterijskih infekcija kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje Cushingovog sindroma, pod nazivom ketokonazol
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije kao što su atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin, efavirenz
- lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom nefazodon
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbital
- biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom gospina trava
- lijek koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze, pod nazivom rifampicin
- lijek koji se primjenjuje za ublažavanje jake boli pod nazivom alfentanil
- lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja kao što su ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- lijek koji se primjenjuje za liječenje poremećaja srčanog ritma, pod nazivom kinidin
- lijekovi koji se primjenjuju za liječene migrena, pod nazivom dihidroergotamin i ergotamin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje dugotrajnih bolova, pod nazivom fentanil
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu nevoljnih pokreta ili zvukova, pod nazivom pimozid
- lijek koji pomaže u prestanku pušenja, pod nazivom bupropion
- lijekovi koji snižavaju razinu šećera u krvi, pod nazivom repaglinid, tolbutamid
- lijek koji sprječava zgrušavanje krvi, pod nazivom varfarin
- lijek koji se koristi za smanjenje stvaranja kiseline u želucu, pod nazivom omeprazol
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu visokog krvnog tlaka, pod nazivom valsartan
- grupu lijekova koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola, pod nazivom statini
- hormonski lijekovi koji se primjenjuju za kontracepciju, vidjeti ispod dio „Kontracepcija - u muškaraca i žena“.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Uzimanje lijeka VITRAKVI s hranom i pićem
Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa dok uzimate VITRAKVI, zato što Vam to može povećati količinu lijeka VITRAKVI u tijelu.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Lijek VITRAKVI se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer učinak lijeka VITRAKVI na nerođeno dijete nije poznat.

Dojenje
Nemojte dojiti za vrijeme uzimanja ovog lijeka i tijekom 3 dana nakon zadnje doze zato što nije poznato prelazi li VITRAKVI u majčino mlijeko.

Kontracepcija - u muškaraca i žena
Potrebno je izbjegavati trudnoću za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
Ako možete zatrudnjeti, Vaš liječnik treba napraviti test na trudnoću prije početka liječenja.
Morate primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije dok uzimate lijek VITRAKVI te najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze, ako
- možete zatrudnjeti. Ako primjenjujete hormonske kontraceptive, trebate dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije, npr. kondom.
- imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti.

Pitajte liječnika o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Upravljanje vozilima, biciklom i strojevima
VITRAKVI Vam može izazvati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili koristiti alate ili strojeve.

VITRAKVI sadrži:
- **saharozu**: može štetiti zubima. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
- 22 mg **sorbitola** u 1 ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi ili Vaše dijete ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi ili Vaše dijete uzmete ili primite ovaj lijek.
- manje od 1 mmol (ili 23 mg) **natrija** u 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.
- 1,2 mg **propilenglikola** u 1 ml. Ako je Vaše dijete mlađe od 4 tjedna, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego mu date ovaj lijek, osobito ako dijete prima i druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.
- **parahidroksibenzoat**: može uzrokovati alergijske reakcije (mogu biti odgođene).

3. Kako uzimati VITRAKVI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Odrasli (stariji od 18 godina)
- Preporučena doza lijeka VITRAKVI je 100 mg (5 ml), dvaput na dan.
- Vaš liječnik će provjeriti Vašu dozu i po potrebi je promijeniti.

Djeca i adolescenti
- Liječnik Vašeg djeteta izračunat će odgovarajuću dozu za Vaše dijete na temelju njegove visine i težine.
- Maksimalna preporučena doza je 100 mg (5 ml), dvaput na dan.
- Liječnik Vašeg djeteta provjerit će dozu i po potrebi je promijeniti.

Kako uzimati ovaj lijek
- VITRAKVI se može uzimati s hranom ili bez nje.
- Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
- Osim lijeka trebat će Vam adapter za bocu (promjera 28 mm) i štrcaljka koja se može upotrijebiti za davanje lijeka kroz usta. Upotrijebite štrcaljku od 1 ml s oznakama od 0,1 ml za doze manje od 1 ml. Upotrijebite štrcaljku od 5 ml s oznakama od 0,2 ml za doze od 1 ml ili veće.

- Pritisnite zatvarač boce i zakrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu kako biste otvorili bocu.
- Umetnite adapter za bocu u grlo boce i provjerite je li dobro pričvršćen.
- Potisnite klip u štrcaljku do kraja i zatim stavite štrcaljku u otvor adaptera. Okrenite bocu dnom prema gore.
- Napunite štrcaljku malom količinom otopine tako što ćete povući klip prema dolje, a zatim ga potisnite prema gore da uklonite eventualne veće mjehuriće iz štrcaljke.
- Povucite klip prema dolje do oznake koja pokazuje količinu u ml koju je propisao liječnik.
- Okrenite bocu dnom prema dolje i izvadite štrcaljku iz adaptera boce.
- Stavite štrcaljku u usta, usmjeravajući mlaz tekućine prema unutarnjoj strani obraza – to će Vam pomoći da progutate lijek na prirodan način. Polako potiskujte klip u štrcaljku.
- Vratite zatvarač na bocu i čvrsto je zatvorite - ostavite adapter u boci.

Po potrebi, VITRAKVI se može primijeniti putem nosno-želučane sonde. Za podrobnije informacije o tome kako to učiniti, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako uzmete više lijeka VITRAKVI nego što ste trebali
Odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili otiđite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

Ako ste propustili dozu lijeka VITRAKVI
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ili ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati VITRAKVI
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora o tome s liječnikom. Važno je da uzimate VITRAKVI onoliko dugo koliko Vam to kaže liječnik.
Ako ne možete uzimati lijek kako Vam je liječnik propisao, odmah se obratite liječniku.
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava:**
- omaglica (vrlo česta nuspojava, može se javiti u više od 1 na 10 osoba), trnci, utrnulost ili žarenje u šakama i stopalima, otežan normalan hod (česta nuspojava, može se javiti u najviše 1 na 10 osoba). To mogu biti simptomi **problema sa živčanim sustavom.**

Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- možete izgledati blijedo i osjećati pojačan rad srca, što mogu biti simptomi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije)
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, što mogu biti simptomi sniženog broja bijelih krvnih stanica („neutropenija“, „leukopenija“)
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- zatvor
- bol u mišićima (mialgija)
- osjećaj umora
- povišena razina jetrenih enzima u krvnim pretragama
- povećanje tjelesne težine.

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):
- možete biti skloniji modricama ili krvarenju, što mogu biti simptomi smanjenog broja krvnih pločica (trombocitopenije)
- promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- mišićna slabost
- povišena razina alkalne fosfataze u krvnim pretragama (vrlo često u djece).

Nepoznato (nije poznato koliko često nastaju):
- može Vam se javiti kombinacija umora, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, gubitka apetita, mučnine ili povraćanja, žute boje kože ili očiju, sklonosti modricama ili krvarenju i tamne boje mokraće. To mogu biti simptomi problema s jetrom.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VITRAKVI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Nakon otvaranja boce, lijek morate upotrijebiti unutar 30 dana od otvaranja.
- Nemojte uzeti ovaj lijek ako boca ili zatvarač s navojem boce izgledaju oštećeno ili kao da propuštaju.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VITRAKVI sadrži
Djelatna tvar je larotrektinib.
Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba (u obliku sulfata).

Drugi sastojci su:
- pročišćena voda
- saharoza
- hidroksipropilbetadeks 0,69
- glicerol (E 422)
- sorbitol (E 420)
- natrijev citrat (E 331)
- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339)
- citratna kiselina (E 330)
- propilenglikol (E 1520)
- kalijev sorbat (E 202)
- metilparahidroksibenzoat (E 218)
- aroma citrusa
- prirodni okus

Pogledajte „VITRAKVI sadrži“ u dijelu 2 za dodatne informacije.

Kako VITRAKVI izgleda i sadržaj pakiranja
VITRAKVI je bistra žuta do narančasta oralna otopina.

Jedna kutija sadrži jednu staklenu bocu sa zatvaračem sigurnim za djecu sa 100 ml oralne otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje". To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VITRAKVI 20 mg/ml oralna otopina
larotrektinib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako lijek dajete djetetu, molimo da ono što piše za Vas primijenite na Vaše dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI
3. Kako uzimati VITRAKVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VITRAKVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VITRAKVI i za što se koristi

Za što se VITRAKVI koristi
VITRAKVI sadrži djelatnu tvar larotrektinib.

Primjenjuje se u odraslih, adolescenata i djece za liječenje solidnih tumora (raka) na različitim mjestima u tijelu uzrokovanih promjenama gena *NTRK* (gena za neurotrofnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK)).
VITRAKVI se primjenjuje samo kada
- su ti tumori uznapredovali ili se proširili na druge dijelove tijela ili bi njihovo kirurško uklanjanje vjerojatno prouzročilo teške komplikacije **i**
- nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja.

Prije nego što dobijete VITRAKVI, liječnik će provesti pretragu da provjeri imate li promjenu u genu *NTRK*.

Kako VITRAKVI djeluje
U bolesnika čiji je rak nastao zbog promjene u genu *NTRK*, ta promjena gena uzrokuje da tijelo proizvodi nenormalan protein pod nazivom fuzijski TRK protein koji može dovesti do nekontroliranog rasta stanica i raka. VITRAKVI zaustavlja djelovanje fuzijskih TRK proteina i tako može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći u smanjenju veličine raka.

U slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako VITRAKVI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VITRAKVI

Nemojte uzimati VITRAKVI
- ako ste alergični na larotrektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Pretrage i pregledi
VITRAKVI Vam može povećati količinu jetrenih enzima ALT i AST i bilirubina u krvi. Liječnik će provesti krvne pretrage prije i tijekom liječenja da bi Vam provjerio razinu ALT-a, AST-a i bilirubina te koliko Vam dobro funkcionira jetra.

Drugi lijekovi i VITRAKVI
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog je taj što neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje VITRAKVI ili VITRAKVI može utjecati na djelovanje drugih lijekova.
Osobito obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate neke od sljedećih lijekova:
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih ili bakterijskih infekcija kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje Cushingovog sindroma, pod nazivom ketokonazol
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije kao što su atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin, efavirenz
- lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom nefazodon
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbital
- biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije, pod nazivom gospina trava
- lijek koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze, pod nazivom rifampicin
- lijek koji se primjenjuje za ublažavanje jake boli pod nazivom alfentanil
- lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja kao što su ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- lijek koji se primjenjuje za liječenje poremećaja srčanog ritma, pod nazivom kinidin
- lijekovi koji se primjenjuju za liječene migrena, pod nazivom dihidroergotamin i ergotamin
- lijek koji se primjenjuje za liječenje dugotrajnih bolova, pod nazivom fentanil
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu nevoljnih pokreta ili zvukova, pod nazivom pimozid
- lijek koji pomaže u prestanku pušenja, pod nazivom bupropion
- lijekovi koji snižavaju razinu šećera u krvi, pod nazivom repaglinid, tolbutamid
- lijek koji sprječava zgrušavanje krvi, pod nazivom varfarin
- lijek koji se koristi za smanjenje stvaranja kiseline u želucu, pod nazivom omeprazol
- lijek koji se primjenjuje za kontrolu visokog krvnog tlaka, pod nazivom valsartan
- grupu lijekova koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola, pod nazivom statini
- hormonski lijekovi koji se primjenjuju za kontracepciju, vidjeti ispod dio „Kontracepcija - u muškaraca i žena“.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Uzimanje lijeka VITRAKVI s hranom i pićem
Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa dok uzimate VITRAKVI, zato što Vam to može povećati količinu lijeka VITRAKVI u tijelu.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Lijek VITRAKVI se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer učinak lijeka VITRAKVI na nerođeno dijete nije poznat.

Dojenje
Nemojte dojiti za vrijeme uzimanja ovog lijeka i tijekom 3 dana nakon zadnje doze zato što nije poznato prelazi li VITRAKVI u majčino mlijeko.

Kontracepcija - u muškaraca i žena
Potrebno je izbjegavati trudnoću za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
Ako možete zatrudnjeti, Vaš liječnik treba napraviti test na trudnoću prije početka liječenja.
Morate primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije dok uzimate lijek VITRAKVI te najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze, ako
- možete zatrudnjeti. Ako primjenjujete hormonske kontraceptive, trebate dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije, npr. kondom.
  imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti.

Pitajte liječnika o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Upravljanje vozilima, biciklom i strojevima
VITRAKVI Vam može izazvati omaglicu ili umor. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili koristiti alate ili strojeve.

VITRAKVI sadrži:
- 2 mg **natrijevog benzoata** u 1 ml.
- manje od 1 mmol (ili 23 mg) **natrija** u 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati VITRAKVI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Odrasli (stariji od 18 godina)
- Preporučena doza lijeka VITRAKVI je 100 mg (5 ml), dvaput na dan.
- Vaš liječnik će provjeriti Vašu dozu i po potrebi je promijeniti.

Djeca i adolescenti
- Liječnik Vašeg djeteta izračunat će odgovarajuću dozu za Vaše dijete na temelju njegove visine i težine.
- Maksimalna preporučena doza je 100 mg (5 ml), dvaput na dan.
- Liječnik Vašeg djeteta provjerit će dozu i po potrebi je promijeniti.

Kako uzimati ovaj lijek
- VITRAKVI se može uzimati s hranom ili bez nje.
- Nemojte jesti grejp ili piti sok od grejpa za vrijeme uzimanja ovog lijeka.
- Osim lijeka trebat će Vam adapter za bocu (promjera 28 mm) i štrcaljka koja se može upotrijebiti za davanje lijeka kroz usta. Upotrijebite štrcaljku od 1 ml s oznakama od 0,1 ml za doze manje od 1 ml. Upotrijebite štrcaljku od 5 ml s oznakama od 0,2 ml za doze od 1 ml ili veće.

- Pritisnite zatvarač boce i zakrenite ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu kako biste otvorili bocu.
- Umetnite adapter za bocu u grlo boce i provjerite je li dobro pričvršćen.
- Potisnite klip u štrcaljku do kraja i zatim stavite štrcaljku u otvor adaptera. Okrenite bocu dnom prema gore.
- Napunite štrcaljku malom količinom otopine tako što ćete povući klip prema dolje, a zatim ga potisnite prema gore da uklonite eventualne veće mjehuriće iz štrcaljke.
- Povucite klip prema dolje do oznake koja pokazuje količinu u ml koju je propisao liječnik.
- Okrenite bocu dnom prema dolje i izvadite štrcaljku iz adaptera boce.
- Stavite štrcaljku u usta, usmjeravajući mlaz tekućine prema unutarnjoj strani obraza – to će Vam pomoći da progutate lijek na prirodan način. Polako potiskujte klip u štrcaljku.
- Vratite zatvarač na bocu i čvrsto je zatvorite - ostavite adapter u boci.

Po potrebi, VITRAKVI se može primijeniti putem nosno-želučane sonde. Za podrobnije informacije o tome kako to učiniti, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako uzmete više lijeka VITRAKVI nego što ste trebali
Odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili otiđite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

Ako ste propustili dozu lijeka VITRAKVI
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ili ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati VITRAKVI
Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora o tome s liječnikom. Važno je da uzimate VITRAKVI onoliko dugo koliko Vam to kaže liječnik.
Ako ne možete uzimati lijek kako Vam je liječnik propisao, odmah se obratite liječniku.
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava:**
- omaglica (vrlo česta nuspojava, može se javiti u više od 1 na 10 osoba), trnci, utrnulost ili žarenje u šakama i stopalima, otežan normalan hod (česta nuspojava, može se javiti u najviše 1 na 10 osoba). To mogu biti simptomi **problema sa živčanim sustavom.**

Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- možete izgledati blijedo i osjećati pojačan rad srca, što mogu biti simptomi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije)
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, što mogu biti simptomi sniženog broja bijelih krvnih stanica („neutropenija“, „leukopenija“)
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- zatvor
- bol u mišićima (mialgija)
- osjećaj umora
- povišena razina jetrenih enzima u krvnim pretragama
- povećanje tjelesne težine.

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):
- možete biti skloniji modricama ili krvarenju, što mogu biti simptomi smanjenog broja krvnih pločica (trombocitopenije)
- promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- mišićna slabost
- povišena razina alkalne fosfataze u krvnim pretragama (vrlo često u djece).

Nepoznato (nije poznato koliko često nastaju):
- može Vam se javiti kombinacija umora, bolova u gornjem desnom dijelu trbuha, gubitka apetita, mučnine ili povraćanja, žute boje kože ili očiju, sklonosti modricama ili krvarenju i tamne boje mokraće. To mogu biti simptomi problema s jetrom.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VITRAKVI

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Nakon otvaranja boce, lijek morate upotrijebiti unutar 10 dana od otvaranja.
- Nemojte uzeti ovaj lijek ako boca ili zatvarač boce s navojem izgledaju oštećeno ili kao da propuštaju.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VITRAKVI sadrži
Djelatna tvar je larotrektinib.
Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg larotrektiniba (u obliku sulfata).

Drugi sastojci su:
- pročišćena voda
- hidroksipropilbetadeks 0,69
- sukraloza (E 955)
- natrijev citrat (E 331)
- natrijev benzoat (E 211)
- aroma jagode
- citratna kiselina (E 330)

Pogledajte „VITRAKVI sadrži“ u dijelu 2 za dodatne informacije.

Kako VITRAKVI izgleda i sadržaj pakiranja
VITRAKVI je bezbojna do žuta ili narančasta ili crvena ili smećkasta oralna otopina.

Jedna kutija sadrži dvije staklene boce sa zatvaračem sigurnim za djecu, svaku s 50 ml oralne otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje". To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.