

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula
VITRAKVI 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula

25 mg larotrektrinibnek megfelelő larotrektrinib-szulfátot tartalmaz kemény kapszulánként.

VITRAKVI 100 mg kemény kapszula

100 mg larotrektrinibnek megfelelő larotrektrinib-szulfátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula

Fehér, átlátszatlan, 2 -es méretű (18 mm hosszú és 6 mm széles) kemény zselatinkapszula, melynek kapszulatestén kék színű BAYER-kereszt és „25 mg” felirat látható.

VITRAKVI 100 mg kemény kapszula

Fehér, átlátszatlan, 0 -ás méretű (22 mm hosszú és 7 mm széles) kemény zselatinkapszula, melynek kapszulatestén kék színű BAYER-kereszt és „100 mg” felirat látható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VITRAKVI monoterápiában alkalmazva, olyan neurotróf tirozin-receptor-kináz (*NTRK*) génfüziót mutató szolid tumoros, felnőttek, gyermekek és serdülők kezelésére javallott

- akiknél a betegség lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy akiknél a műtéti reszekció valószínűleg súlyos morbiditást okozna és
- akiknél nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VITRAKVI-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában járatos orvosnak kell megkezdenie.

A VITRAKVI-kezelés megkezdése előtt validált teszttel igazolni kell az *NTRK*-génfüzió jelenlétét egy tumormintában.

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknél az ajánlott adag 100 mg larotrekthinib naponta kétszer, amíg a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolást a testfelület (body surface area, BSA) alapján kell meghatározni. Gyermekeknél és serdülőknél az ajánlott adag naponta kétszer 100 mg/m² larotrekthinib, de adagonként legfeljebb 100 mg, amíg a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Az ajánlott kezdő adag újszülötteknél és a 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél 50 mg/m² naponta kétszer (lásd 5.2 pont).

Kihagyott adag

Ha a beteg kihagyott egy adagot, nem szabad egyszerre két adagot bevennie a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a következő adag előírt időpontjában kell bevenni. Ha a beteg az adag bevétele után hány, nem szabad újabb adagot bevennie a kihagyott adag pótlására.

Dózismódosítás

Minden 2. súlyossági fokú mellékhatás esetén folytatni lehet az adagolást, ugyanakkor szoros monitorozás javasolt annak ellenőrzésére, hogy a toxicitás nem rosszabbodik-e.

Minden 3. vagy 4. súlyossági fokú mellékhatás esetén (nem vonatkozik a májfunkció-vizsgálat eltéréseire):

- fel kell függeszteni a VITRAKVI alkalmazását, amíg a mellékhatás nem rendeződik vagy a kezelés megkezdésekor tapasztalt mértékűre, vagy 1. súlyossági fokúra nem mérséklődik. A kezelést a következő dózismódosítással kell újratekinteni, ha a mellékhatás 4 héten belül rendeződik.
- ha egy mellékhatás nem rendeződik 4 héten belül, végleg le kell állítani a VITRAKVI alkalmazását.

A VITRAKVI alkalmazásakor fellépő mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások fellépése esetén a VITRAKVI dózisének javasolt módosításai

Dózismódosítás	Felnőtt és legalább 1,0 m ² testfelszínnel rendelkező gyermek vagy serdülő betegek	3 hónapos, vagy annál idősebb, 1,0 m ² -nél kisebb testfelszínnel rendelkező gyermek vagy serdülő betegek	Újszülöttek és 3 hónaposnál fiatalabb csecsemők
Első	75 mg naponta kétszer	75 mg/m ² naponta kétszer	25 mg/m ² naponta kétszer
Második	50 mg naponta kétszer	50 mg/m ² naponta kétszer	-
Harmadik	100 mg naponta egyszer	25 mg/m ² naponta kétszer ^a	-

^a Azoknál a gyermek vagy serdülő betegeknél, akiket a harmadik dózismódosítás keretében, napi kétszer 25 mg/m² adaggal kezelnek, a továbbiakban is ezt az adagot (25 mg/m² naponta kétszer) kell fenntartani, még akkor is, ha a testfelszínük a kezelés ideje alatt nő.

Végleg le kell állítani a VITRAKVI alkalmazását azoknál a betegeknél, akik három dózismódosítást követően sem tolerálják az alkalmazást.

A VITRAKVI-kezelés alatt a májfunkciós vizsgálati eredmények eltérései esetén javasolt

dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Májfunkciós vizsgélati eredmények eltérései esetén a VITRAKVI dózisának javasolt módosításai, illetve egyéb intézkedések

Laboratóriumi paraméterek	Javasolt intézkedések
2. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($> 3 \times \text{ULN}$ és $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- 2. súlyossági fokú toxicitás észlelését követően a helyzet rendeződéséig végezzenek gyakran, sorozatos laboratóriumi ellenőrzést annak eldöntése érdekében, hogy szükséges-e az adagolás megszakítása vagy a dózis csökkentése.
3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($> 5 \times \text{ULN}$ és $\leq 20 \times \text{ULN}$) vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($> 20 \times \text{ULN}$), bilirubinszint-emelkedéssel ($2 \times \text{ULN}$) együtt	- Függesszék fel a kezelést a mellékhatás rendeződéséig vagy a kiindulási állapotra történő visszatérésig. Ellenőrizzék gyakran a májfunkciót a mellékhatások rendeződéséig vagy az értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig. - Állítsák le véglegesen a kezelést, ha egy mellékhatás nem rendeződik. - Folytassák a kezelést a következő dózismódosítással, ha a mellékhatások rendeződnek. A kezelést csak azoknál a betegeknél szabad folytatni, akiknél annak előnye meghaladja a vele járó kockázatot. - Állítsák le véglegesen a kezelést, ha 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT) és/vagy GOT - (ASAT) szint-emelkedés jelentkezik a kezelés folytatását követően.
GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($\geq 3 \times \text{ULN}$), bilirubinszint-emelkedéssel ($< 2 \times \text{ULN}$) együtt	- Függesszék fel a kezelést és ellenőrizzék gyakran a májfunkciót a mellékhatások rendeződéséig vagy az értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig. - Vegyék fontolóra a kezelés végleges leállítását. - A kezelést csak azoknál a betegeknél szabad folytatni, akiknél annak előnye meghaladja a vele járó kockázatot. - Amennyiben a kezelést folytatják, azt a következő kisebb dózissal kell újraindítani. Az újratekészt követően ellenőrizzék gyakran a májfunkciót. - Állítsák le véglegesen a kezelést, ha a mellékhatás a kezelés újratekészt követően visszatér.

GPT (ALAT) - glutamát-piruvát transzamináz (másnéven alanin-aminotranszferáz)

GOT (ASAT) - glutamát-oxálacetát transzamináz (másnéven aszpartát-aminotranszferáz)

ULN (Upper limit of normal) - a normál érték felső határa

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Közepesen súlyos (Child–Pugh B) vagy súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél 50%-kal csökkenteni kell a VITRAKVI kezdő adagját. Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás erős CYP3A4-inhibitorokkal

Ha erős CYP3A4-inhibitor mellett történő alkalmazásra van szükség, a VITRAKVI adagját 50%-kal csökkenteni kell. Miután az inhibitor alkalmazását a felezési idő 3-5-szörösének megfelelő időre leállították, a VITRAKVI-kezelést a CYP3A4-inhibitor megkezdése előtti adaggal kell újratekdeni (lásd 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A VITRAKVI szájon át alkalmazandó.

A VITRAKVI – egyenértékű orális biohasznosulással rendelkező – kapszula és belsőleges oldat formájában kerül kereskedelmi forgalomba, amelyek egymással helyettesíthetők.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Keserű íze miatt a kapszulát nem szabad felnyitni, szétrágni vagy összetörni.

A kapszulát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is lehet alkalmazni, de nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hatásosság a különböző tumortípusokban

A VITRAKVI előnyét egykarú vizsgálatokban támasztották alá, amelyek viszonylag kis létszámú betegcsoportokra terjedtek ki, ahol a tumorban kimutatható volt az *NTRK*-génfúzió. A VITRAKVI kedvező hatásait a teljes terápiás válasz-arány és a válasz időtartama alapján korlátozott számú tumortípusban igazolták. A hatás mértékében különbözhet a tumor típusától, valamint egyidejű genetikai elváltozásoktól függően (lásd 5.1 pont). Ezért a VITRAKVI csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre olyan kezelési lehetőségek, amelyek megalapozottan klinikai előnnyel járnak, vagy ezeket a kezelési lehetőségeket már kimerítették (azaz nincsenek kielégítő terápiás lehetőségek).

Neurológiai reakciók

Larotrektinibbel kezelt betegeknél neurológiai reakciókról, köztük szédülésről, járászavarról és paraesthesiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A neurológiai reakciók többsége a kezelés első három hónapjában kezdődött. A tünetek intenzitásáról és fennállásának tartósságától függően meg kell fontolni a VITRAKVI adagolásának felfüggesztését, csökkentését vagy abbahagyását (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

A májfunkciós vizsgálati eredmények eltéréseit, beleértve a GPT (ALAT), a GOT (ASAT), az alkalikus foszfatáz (ALP) és a bilirubin szintjének emelkedését, figyelték meg a larotrektinibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A legtöbb GPT- (ALAT-) és GOT- (ASAT-) szint-emelkedés a kezelés megkezdését követő 3 hónapon belül jelentkezett. Jelentették hepatotoxicitás eseteit 2., 3. vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedéssel és a bilirubinszint $\geq 2 \times \text{ULN}$ emelkedésével.

Azoknál a betegeknél, akiknél májtranszaminázszint-emelkedést tapasztalnak, a VITRAKVI alkalmazását a súlyossági fok figyelembe vételével vagy fel kell függesztetni, vagy módosítani kell az adagot vagy véglegesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

A májműködést – beleértve a GPT (ALAT)-, a GOT (ASAT)-, az ALP- és a bilirubin szintjét – az első adag beadása előtt, a kezelés első hónapjában kéthetente, a kezelés következő 6 hónapjában

havonta, majd a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél transzaminázszint-emelkedés alakul ki, gyakoribb vizsgálatra van szükség (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazás CYP3A4/P-gp-induktorokkal

A VITRAKVI erős vagy közepesen erős CYP3A4/P-gp-induktorral együtt történő alkalmazása kerülendő, az expozíció csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább egy hónapig (lásd 4.5 és 4.6 pont). Olyan nemzőképes férfiak esetében, akiknek fogamzóképes, nem terhes partnerük van, fel kell hívni a figyelmet arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a larotrektinibre

A CYP3A-, P-gp- és BCRP-inhibitorok hatása a larotrektinibre

A larotrektinib a citokróm P450 (CYP) 3A, a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérje (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátja. A VITRAKVI együttdadása erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal, P-gp- és BCRP-inhibitorokkal (pl. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol vagy grépfrút) emelheti a larotrektinib plazma-koncentrációját (lásd 4.2 pont).

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának 7 napon keresztül együttdadása naponta egyszer 200 mg itraconazzal (erős CYP3A-inhibitor és P-gp-, valamint BCRP-inhibitor) a larotrektinib C_{max} -értékét 2,8-szeresére, AUC-értékét pedig 4,3-szeresére növelte.

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának együtt adása rifampicin (P-gp- és BCRP-inhibitor) 600 mg-os egyszeri adagjával a larotrektinib C_{max} -értékét 1,8-szeresére, AUC-értékét pedig 1,7-szeresére növelte.

A CYP3A- és a P-gp-induktorok hatása a larotrektinibre

A VITRAKVI erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorral és erős P-gp-induktorral (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin vagy közönséges orbáncfű) együtt történő alkalmazása esetén a larotrektinib plazma-koncentrációja csökkenhet, ezért az együttes alkalmazást kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának 11 napon keresztül együttdadása naponta egyszer 600 mg rifampicinnel (erős CYP3A- és P-gp-induktor) 71%-kal csökkentette a larotrektinib C_{max} -értékét, és 81%-kal az AUC-értékét. Nincsenek klinikai adatok a közepesen erős induktor hatására vonatkozóan, de a larotrektinib expozíciójában csökkenés várható.

A larotrektinib hatásai más gyógyszerekre

A larotrektinib hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI (naponta kétszer 100 mg 10 napon át) együttdadása az orális midazolám C_{max} - és AUC-értékét 1,7-szeresére növelte a midazolám önmagában történő alkalmazásához képest, ami arra utal, hogy a larotrektinib a CYP3A enzim gyenge inhibitora.

VITRAKVI-t szedő betegeknél szűk terápiás tartományú CYP3A-szubsztrátok (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoziid, kinidin, sziirolimusz vagy takrolimusz) egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel. Amennyiben VITRAKVI-t szedő betegeknél szűk terápiás tartományú CYP3A-szubsztrát egyidejű alkalmazása szükséges, a mellékhatások miatt a CYP3A-szubsztrát adagjának csökkentése válhat szükségessé.

A larotrekthinib hatása a CYP2B6-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib indukálja a CYP2B6 enzimet. A larotrekthinib CYP2B6-szubsztráttal (pl. bupropion, efavirenz) együtt történő alkalmazása esetén csökken a CYP2B6-szubsztrát expozíciója.

A larotrekthinib hatása egyéb transzporter szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib az OATP1B1 inhibitora. Nem végeztek még klinikai vizsgálatot az OATP1B1 szubsztrátokkal fellépő interakció tanulmányozására. Emiatt nem zárható ki, hogy ha a larotrekthinibet OATP1B1 szubsztráttal (pl. valzartán, sztatinok) együtt alkalmazzák, növekedhet az OATP1B1szubsztrát expozíciója.

A larotrekthinib hatása a PXR által szabályozott enzimek szubsztrátjaira

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib a PXR által szabályozott enzimek (mint pl. a CYP2C család és az UGT) gyenge induktora. A larotrekthinib együttdása CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 szubsztrátokkal (pl. repaglinid, warfarin, tolbutamid vagy omeprazol) csökkentheti ezek expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a larotrekthinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatását. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy használjanak barrier elvű fogamzásgátló módszert is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A larotrekthinib terhes nőknél történő alkalmazása esetén a hatásmechanizmus alapján nem zárható ki a magzati ártalom. Fogamzóképes nőknél a VITRAKVI-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig. Mivel jelenleg nem ismert, hogy a larotrekthinib csökkenti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy használjanak barrier elvű fogamzásgátló módszert is.

Olyan nemzöképes férfiak esetében, akiknek fogamzóképes, nem terhes partnerük van, fel kell hívni a figyelmet arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

Terhesség

A larotrekthinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A VITRAKVI alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség ideje alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a larotrekthinib / vagy a larotrekthinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A VITRAKVI-kezelés idejére, valamint az utolsó adagtól számított 3 napra a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A larotrektinib termékenységre gyakorolt hatásáról klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban termékenységre gyakorolt lényeges hatásokat nem észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VITRAKVI mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Larotrektinibbel kezelt betegek szédülésről és fáradtságról számoltak be, melyek főként 1. és 2. súlyossági fokúak voltak, és a kezelés első három hónapjában fordultak elő. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket ebben az időszakban. Azt kell tanácsolni a betegeknek, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg kellőképpen meg nem győződtek arról, hogy a VITRAKVI-terápia nem hat rájuk kedvezőtlenül (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A VITRAKVI leggyakoribb mellékhatásai ($\geq 20\%$) csökkenő gyakorisági sorrendben a következők voltak: emelkedett GPT- (ALAT-) szint (36%), emelkedett GOT- (ASAT-) szint (33%), hányás (30%), anaemia (28%), székrekedés (28%), hasmenés (27%), hányinger (24%), fáradtság (23%) és szédülés (20%).

A mellékhatások többsége 2. vagy 3. súlyossági fokú volt. A következő mellékhatások esetében a 4. fok volt a legmagasabb jelentett súlyossági fok: neutrofilszám-csökkenés (2%), GPT- (ALAT-) szint-emelkedés (1%), GOT (ASAT)-szintemelkedés, fehérvérsejtszám-csökkenés, vérlemezkeszám-csökkenés, izomgyengeség és a szérum emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje (mindegyik esetben $< 1\%$). A következő mellékhatások esetében a 3. fok volt legmagasabb jelentett súlyossági fok: anaemia (7%), testtömeg-növekedés (6%), hasmenés (4%), járászavar és hányás (1-1%), valamint fáradékonyság, szédülés, paraesthesia, hányinger, myalgia és székrekedés (mindegyik $< 1\%$).

A VITRAKVI-kezelés végleges leállítását szükségessé tevő, azonnali kezelést igénylő mellékhatások a betegek 2%-ánál fordultak elő (2 esetben csökkent neutrofilszám, 2 esetben GPT- (ALAT-) szint-emelkedés, 2 esetben GOT- (ASAT-) szint-emelkedés; 1 esetben járászavar, 1 esetben izomgyengeség). A dóziscsökkenést szükségessé tevő mellékhatások többsége a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A VITRAKVI biztonságosságát 361, TRK fúziós génre pozitív daganatos betegnél vizsgálták a következő három folyamatban lévő vizsgálat egyikében: 1. és 2. („NAVIGATE”), illetve a 3. („SCOUT”) vizsgálat, valamint a forgalomba hozatalt követően. A biztonságossági populáció jellemzően 39,0 év medián életkorú betegekből állt (tartomány: 0-90), akiknek 37%-a gyermek vagy serdülő beteg volt. A kezelés medián időtartama a teljes biztonságossági populációban (n=361) 16,2 hónap volt (tartomány: 0,1-89,1).

A VITRAKVI-val kezelt betegeknél (n=361) jelentett gyógyszer mellékhatásokat a 3. és 4. táblázat mutatja be.

A mellékhatások a szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek csoportosításra.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A VITRAKVI ajánlott adagjával történő kezelés kapcsán és a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások TRK fúziós génre pozitív daganatos betegeknél (teljes biztonságossági populáció, n = 361)

Szervrendszer	Gyakoriság	Összes (bármely) súlyossági fok	3. és 4. súlyossági fok
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	
	Gyakori	csökkent vérlemezkészám (thrombocytopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) ^a csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) ^a
	Nem gyakori		csökkent vérlemezkészám (thrombocytopenia) ^{a, b}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	szédülés	
	Gyakori	járászavar paraesthesia	járászavar
	Nem gyakori		szédülés paraesthesia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger székrekedés hányás hasmenés	
	Gyakori	dysgeusia ^c	hasmenés hányás
	Nem gyakori		hányinger székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	májkárosodás ^d	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	myalgia	
	Gyakori	izomgyengeség	
	Nem gyakori		myalgia izomgyengeség ^{a, b}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság	
	Nem gyakori		fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint, testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás)	
	Gyakori	emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint ^a emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint ^a testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás)

Szervrendszer	Gyakoriság	Összes (bármely) súlyossági fok	3. és 4. súlyossági fok
	Nem gyakori		emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben ^{a,b}

^a 4. súlyossági fokú reakciókat jelentettek

^b Minden súlyosság fok gyakorisága 1%-nál kisebb volt

^c A dysgeusia, mint gyógyszer mellékhatás, magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: „dysgeusia” és „ízérzési zavar”

^d Azokat az eseteket is magában foglalja, amikor: a GPT- (ALAT-) vagy a GOT- (ASAT-) szint $\geq 3 \times \text{ULN}$ és a bilirubin-szint $\geq 2 \times \text{ULN}$

4. táblázat: A VITRAKVI ajánlott adagjával történő kezelés kapcsán jelentett mellékhatások TRK fúziós génre pozitív daganatos gyermek, illetve serdülő betegeknél (n = 135), az összes (bármely) súlyossági fokban

Szervrendszer	Gyakoriság	Csecsemők és kisgyermek (n = 43) ^a	Gyermekek betöltött 12 éves korig (n = 67) ^b	12 év feletti gyermekek és serdülők (n = 25) ^c	Teljes gyermek és serdülő populáció (n = 135)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)
	Gyakori		csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori			szédülés	
	Gyakori	szédülés	szédülés paraesthesia járászavar	paraesthesia járászavar	szédülés paraesthesia járászavar
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés
	Gyakori		dysgeusia		dysgeusia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori		myalgia	myalgia	myalgia
	Gyakori	izomgyengeség	izomgyengeség	izomgyengeség	izomgyengeség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság	fáradtság	fáradtság	fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-	emelkedett glutamát-piruvát-	emelkedett glutamát-piruvát -	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz - (GPT-) szint,

Szervrendszer	Gyakoriság	Csecsemők és kisgyermekek (n = 43) ^a	Gyermekek betöltött 12 éves korig (n = 67) ^b	12 év feletti gyermekek és serdülők (n = 25) ^c	Teljes gyermek és serdülő populáció (n = 135)
		transzamináz-(GPT-) szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(GOT-) szint, testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás), emelkedett alkalikus foszfátáz-szint a vérben	transzamináz-(GPT-) szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(GOT-) szint, testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás), emelkedett alkalikus foszfátáz-szint a vérben	transzamináz-(GPT-) szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(GOT-) szint, testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás), emelkedett alkalikus foszfátáz-szint a vérben	emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-(GOT-) szint, testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás), emelkedett alkalikus foszfátáz-szint a vérben

^a Csecsemők/kisgyermekek (28 napos kortól 23 hónapos korig): 4. súlyossági fokú reakciót 5 esetben jelentettek neutrofilszám-csökkenésre (neutropenia) és 2 esetben emelkedett alkalikus foszfátáz szérumszintre vonatkozóan. 3. súlyossági fokú reakcióként 11 esetben neutrofilszám-csökkenésről (neutropenia); 4 esetben emelkedett GPT-szintről, 3 esetben anaemiáról, 3 esetben hasmenésről, 3 esetben testtömeg-növekedésről (kóros testtömeg-gyarapodás), 2 esetben szérumszint alkalikus foszfátáz-szintjének emelkedéséről, 2 esetben hányásról, valamint 1 esetben GOT- (ASAT) szint-emelkedésről számoltak be.

^b Gyermekek (2 évesétől 11 éves korig): 1 esetben 4. súlyossági fokú csökkent leukocytaszámot jelentettek. 9 esetben számoltak be 3. súlyossági fokú neutrofilszám-csökkenésről (neutropenia), 4 esetben testtömeg-növekedésről (kóros testtömeg-gyarapodás), 2 esetben emelkedett GPT- (ALAT) szintről, 2 esetben anaemiáról, 2 esetben hasmenésről, 2 esetben hányásról; valamint a következő mellékhatások mindegyikét 1-1 esetben jelentették: emelkedett GOT- (ASAT-) szérumszint, járászavar, paraesthesia és myalgia.

^c Gyermekek és serdülők (12 évesétől 18 éves korig): 4. súlyossági fokú mellékhatást nem jelentettek. 3. súlyossági fokú reakcióként mindegyiknél 1 esetet jelentettek: emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint, fáradtság, járászavar és izomgyengeség.

A kiválasztott mellékhatások ismertetése

Neurológiai reakciók

A teljes biztonságossági adatbázisban (n = 361) az észlelt legmagasabb súlyossági fokú neurológiai mellékhatások – amelyeket 10 betegnél (3%) figyeltek meg – 3. vagy 4. súlyossági fokúak voltak, és a következők tartoztak közéjük: járászavar (4 betegnél, 1%), szédülés (3 betegnél, ≤ 1%) és paraesthesia (3 betegnél, ≤ 1%). A teljes incidenciája 20% volt a szédülés, 7% a paraesthesia és 5% a járászavar esetében. A dózismódosításhoz vagy a kezelés megszakításához vezető neurológiai reakciók között szerepelt a szédülés (1%), a járászavar (< 1%) és a paraesthesia (≤ 1%). Egy betegnél véglegesen abbahagyták a kezelést 3. súlyossági fokú járászavar miatt. Egy beteg kivételével mindazok a betegek, akiknél igazolható volt a tumorellenes hatás és dóziscsökkentésre volt szükség, képesek voltak folytatni a kezelést csökkentett adag és/vagy rövidebb protokoll mellett (lásd 4.4 pont).

Hepatotoxicitás

A májfunkciós vizsgálati eredményben eltéréseket – beleértve a GPT (ALAT), a GOT (ASAT), az ALP szintjének és a bilirubinszint eltéréseit – figyeltek meg a VITRAKVI-val kezelt betegeknél. A teljes biztonságossági adatbázisban (n = 361) az észlelt legmagasabb súlyossági fokú transzaminázszint-emelkedés 4. súlyossági fokú volt: 7 betegnél (2%) GPT- (ALAT-) szint-emelkedés és 4 betegnél (1%) GOT- (ASAT-) szint-emelkedés fordult elő. 3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) szint-emelkedés 26 betegnél (7%), míg GOT- (ASAT-) szint-emelkedés 22 betegnél (6%) fordult elő. A 3. súlyossági fokú emelkedések többsége átmeneti jellegű volt, a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett, és a 3-4. hónapra 1. súlyossági fokúra mérséklődött. 2. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) szintemelkedést 37 betegnél (10%), ugyanilyen fokú GOT- (ASAT-) szint-emelkedést 33 betegnél (9%), valamint 1. súlyossági fokú GPT- ALAT-) szint-emelkedést 173 betegnél (48%), és 1. súlyossági fokú GOT- (ASAT-) szintemelkedést 177 betegnél (49%) figyeltek meg. Dózismódosításhoz vagy a kezelés megszakításához vezető GPT- (ALAT-) szint-emelkedés 25 betegnél (7%), GOT- (ASAT-) szint-emelkedés 21 betegnél (6%) fordult elő (lásd 4.4 pont). Két beteg hagyta abba véglegesen a kezelést, ezek közül 1 beteg 3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és 3. súlyossági fokú GOT- (ASAT-) szint-emelkedés miatt. 2., 3. vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedéssel és $\geq 2 \times \text{ULN}$ mértékű bilirubinszint-emelkedéssel járó hepatotoxicitási eseteket jelentettek. Néhány esetben a VITRAKVI adagolását felfüggesztették és csökkentett dózissal újraindították a kezelést, míg más esetekben a kezelést véglegesen abbahagyták (lásd 4.4 pont).

A különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Gyermekek és serdülők

A VITRAKVI-val kezelt 361 beteg közül 135 beteg (37%) a születéstől a 18 éves életkor betöltéséig terjedő korcsoportba (ebből n=13 a születéstől a < 3 hónapos korig terjedő; n=4 a ≥ 3 hónapos – < 6 hónapos; n=17 a ≥ 6 hónapos – < 12 hónapos; n=9 a ≥ 12 hónapos – < 2 éves; n=30 a ≥ 2 éves – < 6 éves; n=37 a ≥ 6 éves – < 12 éves; n=25 a ≥ 12 éves – < 18 éves korcsoportba) tartozott. A mellékhatások többsége intenzitását tekintve 1. vagy 2. súlyossági fokú volt és a VITRAKVI dózisének módosítása, illetve az adagolás leállítása nélkül rendeződött. 3. vagy 4. súlyossági fokú mellékhatásokat általában gyakrabban figyeltek meg a 6 évesnél fiatalabb betegeknél. Ilyeneket a születéstől a < 3 hónapos korig terjedő korcsoportba tartozó betegek 77%-ánál, valamint a ≥ 3 hónapos – < 6 hónapos korcsoportba tartozók 47%-ánál jelentettek. A csökkent neutrofilszám a jelentések szerint a vizsgálati készítmény alkalmazásának felfüggesztéséhez, dózismódosításhoz, valamint a kezelés megszakításához vezetett.

Idősek

A teljes biztonságossági populáció 361 fő, VITRAKVI-val kezelt betege közül 69 beteg (19%) volt 65 éves vagy idősebb, és 22 beteg (6%) volt 75 éves vagy idősebb. Az idős (≥ 65 éves) betegeknél tapasztalt biztonságossági profil összhangban van a fiatalabb betegeknél észlelttel. A következő mellékhatások gyakrabban fordultak elő a 65 éves vagy idősebb betegeknél: szédülés (30% vs. 28% az összes felnőtténél), anaemia (36% vs. 28% az összes felnőtténél), hasmenés (25% vs. 23% az összes felnőtténél), izomgyengeség (13% vs. 11% az összes felnőtténél), csökkent vérlemezkeszám (12% vs. 6% az összes felnőtténél), járászavar (9% vs. 5% az összes felnőtténél) és dysgeusia (9% vs. 6% az összes felnőtténél).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre a VITRAKVI túladagolásával kapcsolatban. A túladagolás tüneteit nem állapították meg. Túladagolás esetén az orvosnak általános szupportív intézkedéseket, valamint tüneti kezelést kell alkalmaznia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineopláziás és immunmoduláló szerek, antineopláziás szerek, protein-kináz-inhibitorok; ATC-kód: L01EX12

Hatásmechanizmus

A larotrekthinib adenosin-trifoszfát- (ATP-) kompetitív és szelektív tropomiozin-receptor-kináz (TRK)-inhibitor, amelyet a non-target kinázokra gyakorolt hatás elkerülését szem előtt tartva terveztek meg. A larotrekthinib támadáspontja a TRK proteincsalád, beleértve az *NTRK1* gén által kódolt TRKA-t, az *NTRK2* gén által kódolt TRKB-t és az *NTRK3* gén által kódolt TRKC-t. A larotrekthinib – számos tisztított enzim izolátumán tesztelve – a TRKA-t, a TRKB-t és a TRKC-t gátolta 5-11 nM közötti IC₅₀-érték mellett. Az egyetlen egyéb kinázzal szemben mutatott aktivitás 100-szor magasabb koncentrációk mellett jelentkezett. *In vitro* és *in vivo* tumormodellekben a larotrekthinib antitumor aktivitást mutatott olyan sejtekben, amelyekben a TRK fehérjék konstitutívan aktivált állapotban vannak génfüzió vagy a fehérje regulátor doménjének deléciója következtében, illetve olyan sejtekben, amelyek túlzott mértékben expresszálnak TRK fehérjét.

Az *NTRK1*, *NTRK2* és *NTRK3* humán gének kromoszóma átrendeződéséből eredő, leolvasási-kereteltolódást nem okozó (*in-frame*) génfüziók onkogén TRK fúziós proteinek keletkezéséhez vezetnek. Az így keletkezett új kimérikus onkogén proteinek kóros expressziót mutatnak, állandó kinázaktivitást tartanak fenn, ennek következtében aktiválják a sejtek proliferációjában és túlélésében szerepet játszó downstream celluláris jelátviteli folyamatokat, és így TRK fúziós génre pozitív tumort idéznek elő.

Szerzett, rezisztenciát okozó mutációkat figyeltek meg TRK-inhibitorokkal történő kezelés alatti progresszió során. A larotrekthinib minimális aktivitást mutatott olyan sejtvonalakban, amelyek a TRKA-kináz domén pontmutációját hordozzák, beleértve a klinikailag azonosított szerzett rezisztencia mutációt, a G595R-et. A TRKC-kináz domén klinikailag azonosított, larotrekthinibbel szembeni, szerzett rezisztencia mutációi többek között a G623R, a G696A és a F617L.

A larotrekthinibbel szembeni elsődleges rezisztencia molekuláris okai nem ismertek. Ezért az sem ismert, hogy egyidejű onkogén driver jelenléte az *NTRK*-génfüzió mellett befolyásolja-e a TRK-inhibitor hatását. Bármely egyidejű genom-eltérzés befolyásának mértékét a larotrekthinib hatásosságára vonatkozóan az alábbiakban ismertetjük (lásd Klinikai hatásosság).

Farmakodinámiás hatások

Szív elektrofiziológia

A VITRAKVI 36 egészséges felnőtt vizsgálati alanyánál 100 mg-tól 900 mg-ig terjedő egyszeri adagokban alkalmazva nem vezetett a QT-intervallum klinikailag releváns mértékű megnyúlásához. A 200 mg-os dózishoz tartozó csúcsexpozíció (C_{max}) hasonló ahhoz, amit a naponta kétszer 100 mg larotrekthinib adagolásakor, dinamikus egyensúlyi viszonyok között megfigyeltek. VITRAKVI adagolása során a QTcF-intervallum kis-mértékű rövidülését figyelték meg; a maximális átlagos hatást a C_{max} elérését követő 3. és 24. óra között mérték; az alapértékhez képest a QTcF csökkenésének mértani átlaga -13,2 ms (tartomány: -10 és -15,6 ms között) volt. Ezen eredmény klinikai relevanciája még nem ismert.

Klinikai hatásosság

A vizsgálatok áttekintése

A VITRAKVI hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, daganatos felnőtt és gyermek, illetve serdülő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban tanulmányozták (5. táblázat). Két vizsgálat jelenleg is folyamatban van.

Az 1. és a 3. („SCOUT”) vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknél *NTRK* génfúziót igazoltak és olyanok is, akiknél nem. A 2. („NAVIGATE”) vizsgálat esetében a betegek bevonásának feltétele a TRK fúziós génre pozitív daganat fennállása volt. Az elsődleges hatásosság értékelésének alapjául szolgáló összevont elemzési csoportba 364 fő, a három vizsgálat egyikébe bevont, TRK fúziós génre pozitív daganatban szenvedő beteg tartozott, akiknél a RECIST kritériumok 1.1 változata alapján mérhető betegség —de nem központi idegrendszeri primer tumor —állt fenn, és legalább egy adag larotrekintibet megkaptak 2024. júliusig. Ezeknél a betegeknél a bevonás feltétele volt a tumor típusának és a betegség stádiumának megfelelő standard terápia előzetes alkalmazása vagy az, hogy a vizsgáló véleménye szerint radikális műtéti beavatkozáson (például végtag-amputáció, az arc területén végzett reszekció vagy paralysist előidéző beavatkozás) kellett volna átesniük, vagy hogy az előrehaladott betegségük kezelésére rendelkezésre álló standard terápiákat valószínűleg nem tolerálták volna, illetve azok alkalmazásából nem származott volna klinikailag számottevő előnyük. A főbb hatásossági paraméterek a teljes terápiás válasz-arány (overall response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) voltak, amelyeket az egyes betegeknél alkalmazott vizsgálati kezelést nem ismerő, független értékelő bizottság (blinded independent review committee, BIRC) határozott meg.

Ezenkívül, a 2. („NAVIGATE”) és a 3. („SCOUT”) vizsgálatban 60 olyan beteget kezeltek, akik primer központi idegrendszeri tumorban szenvedtek. A primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő 60 beteg közül 57 kapott korábban daganatellenes kezelést (műtét, radioterápia és/vagy korábbi szisztémás terápia). A tumorválaszokat a vizsgáló értékelte a RANO- vagy a RECIST- (1.1 változat) kritériumok szerint.

Az *NTRK*-génfúzió azonosítása a molekuláris vizsgálati módszerekhez gyűjtött szövetmintákon történt: 327 betegnél új generációs szekvenálást (*next generation sequencing*, NGS), 14 betegnél reverz transzkripció polimeráz láncreakciót (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR), 18 betegnél fluoreszcens *in situ* hibridizációt (FISH), valamint 5 betegnél egyéb vizsgálati módszereket (szekvenálást, nanostring technológiát, Sanger-szekvenálást vagy kromoszóma-microarray, technikát) alkalmaztak.

5. táblázat: A szolid tumorok és primer központi idegrendszeri tumorok tekintetében végzett hatásossági elemzésekhez adatokat szolgáltatató klinikai vizsgálatok

A vizsgálat neve, a vizsgálat elrendezése és a betegpopuláció	Dózis és formuláció	A hatásossági elemzésbe bevont tumortípusok	n
1. vizsgálat: NCT02122913 I. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs és -expanziós vizsgálat; az expansziós fázisba való belépés feltétele az <i>NTRK</i> génfúziót mutató tumor <i>NTRK</i>-génfúziót mutató előrehaladott szolid tumorban szenvedő felnőtt (≥ 18 éves) betegek	Naponta egyszer vagy kétszer 200 mg-ig terjedő adagok (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	Pajzsmirigy (n = 4) Nyálmirigy (n = 3) GIST (n = 2) ^a Lágyrészsarkóma (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Ismeretlen primer tumor (n = 1)	13
2. vizsgálat: „NAVIGATE” NCT02576431 II. fázisú, multinacionális, nyílt elrendezésű, különféle típusú tumorokat értékelő vizsgálat	Naponta kétszer 100 mg (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	NSCLC (n = 29) ^{b, c} Lágyrészsarkóma (n = 28) Pajzsmirigy (n = 26) ^b Colon (n = 25) Nyálmirigy (n = 24)	210

• <i>NTRK</i>-génfüziót mutató előrehaladott szolid tumorban szenvedő felnőtt és 12 éves vagy idősebb gyermek, illetve serdülő betegek		Primer CNS (n = 19) Melanoma (n = 10) ^b Emlő, nem szekretoros (n = 10) ^b Pancreas (n = 7) Emlő, szekretoros (n = 5) Cholangiocarcinoma (n = 4) GIST (n = 3) ^a Gyomor (n = 3) Prosztata (n = 2) Appendix, Atípusos karcinoid tüdőrák, Csontszarkóma, Méhnyak, Máj ^c , Duodenális, Külső hallójárat ^b , Nyelőcső, SCLC ^{b,d} , Rectalis, Here ^b , Csecsemőmirigy, Ismeretlen primer tumor, Urothelialis, Uterus (mindegyiknél n = 1)	
3. vizsgálat: „SCOUT” NCT02637687 • I/II. fázisú multinacionális, nyílt elrendezésű, dóziseszkálációs és -expanziós vizsgálat; a II. fázisú expansziós kohorszba való belépés feltétele az <i>NTRK</i>-génfüziót mutató előrehaladott szolid tumor, a lokálisan előrehaladott infantilis fibrosarcomát is beleértve • születéstől 21 éves korig, előrehaladott daganatban vagy primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő gyermek, illetve serdülő betegek	Naponta kétszer 100 mg/m ² -ig terjedő adagok (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	Infantiliss fibrosarcoma (n = 49) Lágyrészsarkóma (n = 42) ^b Primer CNS (n = 41) Congenitalis mesoblastos nephroma (n = 2) Csontszarkóma (n = 2) Emlő szekretoros, Méhnyak, Lipofibromatosis, Melanoma, Pajzsmirigy (mindegyiknél n = 1)	141
A betegek száma összesen (n)*			364

* Összetétele: 304 olyan beteg, akiknél az IRC (*Independent Review Committee*) értékelte a tumorválaszt, valamint 60 fő, primer központi idegrendszeri (*central nervous system*, CNS) tumorban (köztük astrocytomában, gangliogliomában, glioblastomában, gliomában, glioneuronális tumorban, neuronális és kevert neuronális-glialis tumorban, oligodendrogliomában és primitív neuro-ectodermális tumorban, nem-specifikált tumorban) szenvedő beteg, akiknél a vizsgáló értékelte a tumorválaszt

^a GIST: gastrointestinalis stromalis tumor

^b Agyi metasztatizisokat figyeltek meg néhány betegnél az alábbi tumortípusokban: tüdőrák (NSCLC, SCLC), pajzsmirigyrák, melanoma, emlőrák (nem szekretoros), külső hallójárat tumora, lágyrészsarkóma és hererák

^c NSCLC: nem kissejtes tüdőrák (*non-small cell lung cancer*)

^d SCLC: kissejtes tüdőrák (*small cell lung cancer*)

^e hepatocellularis karcinóma

Az *NTRK*-génfüziót mutató szolid tumoros betegek 304 fős összevont csoportjának kiindulási jellemzői a következők voltak: a betegek medián életkora 44,5 év (tartomány: 0–90 év) volt; 33%-uk volt 18 év alatti és 67%-uk 18 éves vagy idősebb; 55%-uk volt fehér bőrű és 47%-uk fiú/férfi; valamint az ECOG-teljesítmény skálán elért pontszám 0–1 (88%), 2 (10%) vagy 3 (2%) volt. A betegek 91%-a kapott előzőleg kezelést a daganatos betegségére, amely a meghatározás szerint műtét,

radioterápia vagy szisztémás terápia lehetett. Közülük 72% kapott korábban szisztémás terápiát; a korábban alkalmazott szisztémás kezelések medián száma 1 volt. Az összes beteg 28%-a nem kapott korábban szisztémás terápiát. A 304 betegnél a leggyakoribb tumortípusok a következők voltak: lágyszöveti szarkóma (24%), infantilis fibrosarcoma (16%), tüdőrák (11%), pajzsmirigyrák (10%), nyálmirigy-tumor (9%) és vastagbélrák (8%).

A vizsgáló által értékelt, *NTRK* génfúziót mutató, primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő 60 beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: a betegek medián életkora 9,1 év (tartomány: 0-79 év) volt; 43 beteg volt 18 év alatti és 17 beteg volt 18 éves vagy idősebb; 39 beteg fehér bőrű volt és 28 beteg fiú/férfi volt; valamint az ECOG-teljesítmény skálán 0-1 elért pontszáma volt 52 betegnek, illetve 2 pontszáma volt 5 betegnek. Ötvenhét beteg (95%) kapott előzőleg kezelést a daganatos betegségére, amely a meghatározás szerint műtét, radioterápia vagy szisztémás terápia lehetett. A korábban alkalmazott szisztémás kezelések medián száma 1 volt.

Hatásossági eredmények

A teljes terápiás válasz-arány, a terápiás válasz időtartama és az első terápiás válaszig eltelt idő tekintetében kapott összevont hatásossági eredményeket a 6. és a 7. táblázat mutatja be az elsődleges elemzési csoportra (n = 304), és az – ehhez *post hoc* hozzáadott primer központi idegrendszeri tumoros betegeket (n = 60) is magában foglaló – összevont csoportra (n = 364) vonatkozóan.

6. táblázat: Összevont hatásossági eredmények szolid tumorok esetén, beleértve, illetve kizárva a primer központi idegrendszeri tumorokat

Hatásossági paraméter	Elemzési csoport szolid tumorok esetén, a primer központi idegrendszeri tumorokat kizárva (n = 304) ^a	Elemzési csoport szolid tumorok esetén, a primer központi idegrendszeri tumorokkal együtt (n = 364) ^{a, b}
Teljes terápiás válasz-arány (<i>overall response rate</i>, ORR) % (n) [95%-os CI]	65% (198) [59; 70]	60% (219) [55; 65]
Teljes válasz (<i>complete response</i> , CR)	22% (66)	20% (71)
Patológiai teljes válasz ^c	7% (20)	5% (20)
Részleges válasz (<i>partial response</i> , PR)	37% (112)	35% (128)
Az első terápiás válaszig eltelt idő (medián, hónap) [tartomány]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
A terápiás válasz időtartama (medián, hónap) [tartomány]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
≥ 12 hónap időtartamú válasz %-os aránya	80%	79%
≥ 24 hónap időtartamú válasz %-os aránya	66%	65%
≥ 36 hónap időtartamú válasz %-os aránya	57%	54%
≥ 48 hónap időtartamú válasz %-os aránya	48%	47%

+ folyamatban lévő vizsgálatot jelöl

^a Független értékelő bizottság (IRC) által végzett, RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerinti elemzés szolid tumorok esetén, kivéve a primer központi idegrendszeri tumorokat (304 beteg)

^b RANO- vagy RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerinti értékelés primer központi idegrendszeri tumorok esetén (60 beteg)

^c Patológiai CR akkor jött létre, ha a larotrekintinibbel kezelt, majd műtéti reszekción átesett betegnél nem volt jelen viabilis tumorsejt, és a műtéti reszekciós vonal tumormentes volt a műtétet követő patológiai vizsgálat alapján. E betegek műtét előtti legjobb válaszát patológiai CR-ré módosították a műtét után a RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint.

7. táblázat: Tumortípus szerinti teljes terápiás válasz-arány és a válasz időtartama*

Tumortípus	Beteg- szám (n = 364)	ORR ^a		DOR			Tartomány (hónap)
		%	95%-os CI	hónap			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Lágyrészsarkóma	72	68%	56%; 79%	80%	72%	60%	0,03+; 84,7+
Primer központi idegrendszeri	60	35%	23%, 48%	66%	50%	50%	2,8+, 70,9+
Infantilissarcoma	49	94%	83%; 99%	83%	66%	60%	1,6+; 73,7+
Tüdő	32	69%	50%, 84%	75%	52%	45%	1,9+; 67,2+
Pajzsmirigy	31	65%	45%; 81%	85%	63%	47%	3,7; 83,9+
Nyálmirigy	27	85%	66%; 96%	91%	86%	76%	2,7; 81,1+
Vastagbél	25	48%	28%; 69%	83%	62%	31%	3,9; 56,3+
Emlő	16						
- Nem szekretoros ^c	10	30%	7%; 65%	67%	0%	0%	7,4; 15,3+
- Szekretoros ^b	6	83%	36%; 100%	80%	80%	80%	11,1; 69,2+
Melanoma	11	45%	17%; 77%	50%	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pancreas	7	14%	0%; 58%	0%	0%	0%	5,8; 5,8
Gastrointestinalis stromalis tumor	5	80%	28%; 99%	75%	38%	38%	9,5; 50,4+
Csontsarkóma	3	33%	1%; 91%	0%	0%	0%	9,5; 9,5
Congenitalis mesoblastos nephroma	2	100%	16%, 100%	100%	100%	50%	32,9; 44,5
Méhnyak	2	50%	1%, 99%	100%	NR	NR	18,7+; 18,7+
Ismeretlen primer tumor	2	100%	16%, 100%	0	0	0	5,6; 7,4
Külső hallójárat	1	100%	3%, 100%	100%	100%	100%	45,1+; 45,1+
Lipofibromatosis	1	100%	3%, 100%	100%	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: a terápiás válasz időtartam (*duration of response*)

NE: nem értékelhető

NR: nem érték el (*not reached*)

* A következő tumortípusokban nem áll rendelkezésre adat: cholangiocarcinoma (n = 4), gyomor (n = 3), prosztata (n = 2); appendix, máj, duodenalis, nyelőső, rectalis, here, csecsemőmirigy, urothelialis, uterus (mindegyiknél n = 1)

+ még fennálló terápiás választ jelöl

^a független értékelő bizottság által, RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint végzett elemzés alapján történt az értékelés minden tumortípus esetében, kivételt képeztek a primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek, akiknél az értékelés a RANO- vagy RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint végzett elemzésen alapult

^b 2 teljes válasz, 2 részleges válasz

^c 1 teljes válasz, 2 részleges válasz

A TRK fúziós génre pozitív tumorok ritkasága miatt különféle tumortípusokban szenvedő betegek eredményei kerültek értékelésre, egyes tumortípusok esetében limitált betegszámmal, ami bizonytalanságot okozott a teljes terápiás válasz-arány (ORR) tumortípusonkénti becslése során. Lehet, hogy az ORR teljes populációra vonatkoztatott eredményei nem tükrözik az egyes egyedi tumortípusok esetében várt választ.

A felnőtt alpopulációban (n = 222) az ORR 51% volt. A gyermekek és serdülők alpopulációban (n = 142) az ORR 74% volt.

A larotrektnib-kezelés előtt molekuláris sajátosságokra széles körben vizsgált 257 betegből 120 -nál, akiknél az *NTRK* génfúzió mellett más genom elváltozás is volt, a teljes terápiás válasz-arány (overall response rate, ORR) 53% volt; míg a többi 137 betegnél, akiknél más genom elváltozás nem volt, az ORR 68% volt.

Összevont elsődleges elemzési adatkészlet

Az összevont elsődleges elemzési adatkészletben 304 beteg szerepelt, akik között nem volt primer központi idegrendszeri tumoros beteg. A kezelés medián időtartama a betegség progressziója előtt 15,9 hónap volt (tartomány 0,1–99,4 hónap) a 2024. júliusi adatzárás alapján. A betegek 55%-a legalább 12 hónapig, 37%-a legalább 24 hónapig, 28%-a pedig legalább 36 hónapig kapta a VITRAKVI-t. A betegek 27%-a esetében az utánkövetés még folyamatban volt az elemzés időpontjában.

Az elemzés időpontjában a terápiás válasz medián időtartama 43,3 hónap (tartomány: 0,0+; 84,7+); a becslések szerint a válaszok 80%-a (95%-os CI: 74; 86) legalább 12 hónapig, a válaszok 66%-a (95%-os CI: 59; 74) legalább 24 hónapig, a válaszok 57%-a (95%-os CI: 49; 64) pedig legalább 36 hónapig fennállt. A kezelt betegek 83%-a (95%-os CI: 79; 88) volt életben a terápia megkezdése után egy évvel, 73%-uk (95%-os CI: 68; 78) volt életben 2 év után, és 68%-uk (95%-os CI: 63; 74) volt életben három év után, amivel a medián teljes túlélést még nem érték el. A progressziómentes túlélés medián időtartama az elemzés elvégzésének időpontjában 28,0 hónap volt; a progressziómentes túlélés 63% volt (95%-os CI: 57; 69) 1 év után, 54% volt (95%-os CI: 48; 60) 2 év után és 44% volt (95%-os CI: 38; 50) 3 év után.

A tumor méretében bekövetkezett medián változás az összevont elsődleges elemzési adatkészlet alapján 66%-os csökkenés volt.

Primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek

Az adatlezárás időpontjában a 60 primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő beteg közül 21 betegnél (35%) figyeltek meg terápiás választ: ebből 5 betegnél (8%) teljes terápiás válasz és 16 betegnél (27%) pedig részleges válasz volt jelen. További 24 betegnél (40%) stabil betegség volt jelen. 13 betegnél (22%) progresszív betegség volt megfigyelhető. Az adatlezárás időpontjában a kezelési időtartam tartománya 1,2 és 67,3 hónap között volt, és 60 beteg közül 20-nál még tartott a kezelés, ezek közül minden beteg poszt-progressziós kezelést kapott.

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A VITRAKVI kapszulával kezelt daganatos betegeknél a larotrektrinib az adag beadása után körülbelül 1 órával érte el a csúskonzentrációt (C_{max}) a plazmában. A felezési idő ($t_{1/2}$) dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 3 óra, és a dinamikus egyensúlyi állapotot 8 napon belül éri el 1,6-szeres szisztémás akkumuláció mellett. Felnőtteknél a napi kétszeri 100 mg-os ajánlott adag szedése mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a C_{max} számtani átlaga ($\pm$ szórás) 914 ± 445 ng/ml, míg a napi AUC 5410 ± 3813 ng×óra/ml volt. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib nem szubsztátja sem az OATP1B1-nek, sem az OATP1B3-nak.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, illetve a CYP2D6 enzimet, és nem valószínű, hogy befolyásolná ezen CYP-enzimek szubsztátjainak clearance-ét.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja a BCRP-, P-gp-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B3-, BSEP-, MATE1- és MATE2-K-transzportereket, és nem valószínű, hogy befolyásolná ezen transzporterek szubsztátjainak clearance-ét.

Felszívódás

A VITRAKVI kapszula és belsőleges oldat formában kerül forgalomba.

100 mg-os egyszeri orális dózis bevétele követően a larotrekthinib átlagos abszolút biohasznosulása 34% (tartomány: 32–37%) volt. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál a belsőleges oldat formában adott larotrekthinib AUC-értéke hasonló volt a kapszulához, a C_{max} 36%-kal volt magasabb a belsőleges oldat gyógyszerforma esetében.

Olyan egészséges vizsgálati alanyoknál, akiknek a VITRAKVI-t magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étkezést követően adták be, a larotrekthinib C_{max} -értéke körülbelül 35%-kal alacsonyabb, az AUC viszont változatlan volt a reggel, éhgyomor esetén mért C_{max} - és AUC-értékhez képest.

A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek hatása a larotrekthinibre

A larotrekthinib oldhatósága pH-függő. *In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy larotrekthinib a gastrointestinalis (GI) traktusra nézve releváns folyadékmennyiségben teljes mértékben oldható a gyomor-bél-traktus teljes pH tartományában. Ezért nem valószínű, hogy a larotrekthinibre hatással lennének a pH-t módosító szerek.

Eloszlás

A larotrekthinib átlagos eloszlási térfogata egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál 100 mg-os orális dózis bevétele után, egy iv. *microtracer* alkalmazása mellett 48 liter volt. A larotrekthinib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vitro* körülbelül 70% volt, és nem mutatott összefüggést a gyógyszer-koncentrációval. A vér/plazma koncentráció arány körülbelül 0,9 volt.

Biotranszformáció

A larotrekthinibet *in vitro* elsősorban a CYP3A4/5 enzim metabolizálta. Miután radioaktívan jelölt 100 mg-os egyszeri larotrekthinib-adagot adtak be *per os* egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknak, a változatlan larotrekthinib (19%) és – a hidroxipirrolidin-urea vegyületrész leválása után keletkező – O-glükuronid (26%) voltak a fő keringő radioaktív gyógyszerkomponensek.

Elimináció

Naponta kétszer 100 mg VITRAKVI-val kezelt daganatos betegeknél a larotrekthinib felezési ideje a plazmában körülbelül 3 óra volt. A larotrekthinib átlagos clearance-e (CL) 100 mg-os orális VITRAKVI-dózis és iv. *microtracer* együttes beadása után körülbelül 34 l/óra volt.

Kiválasztás

Miután radioaktívan jelölt 100 mg larotrekthinibet *per os* alkalmaztak egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, a beadott radioaktivitás 58%-át nyerték vissza a székletből és 39%-át a vizeletből, továbbá ha a larotrekthinib 100 mg-os orális dózisát iv. *microtracer* dózissal együtt adták be, akkor a beadott radioaktivitás 35%-át nyerték vissza a székletből és 53%-át a vizeletből. Iv. *microtracer* dózis beadása után a vizelettel változatlan formában kiválasztódott frakció 29% volt, ami azt jelzi, hogy a közvetlen renális exkréció a teljes clearance 29%-át teszi ki.

Linearitás/nonlinearitás

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál a larotrekthinib plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe (AUC) és maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) egy egyszeri dózis alkalmazását követően 400 mg-ig dózisarányos, 600 mg-tól 900 mg-ig pedig a dózisaránynál kissé magasabb volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A populáció farmakokinetikai elemzés alapján az expozíció ($C_{\max}$ és AUC) nagyobb volt a gyermek és serdülő betegeknél az ajánlott 100 mg/m², de maximum napi kétszer 100 mg dózis esetén, mint a felnőtteknél (18 év vagy afelett) a napi kétszer 100 mg dózis esetén (lásd 8. táblázat).

Csecsemőknél és kisgyermekknél (1 hónapos és 2 éves kor között) az ajánlott dózissal vonatkozó adatok korlátozottak (n = 46).

8. táblázat: Életkorcsoportonkénti expozíciós adatok ($C_{\max}$ és AUC^a) az ajánlott 100 mg/m², de maximum napi kétszer 100 mg adagban történő alkalmazás mellett

Korcsoport	n=438 ^b	x-szeres eltérés a 18 éves vagy annál idősebb betegekéhez viszonyítottn ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 – < 3 hónap	12	3,2	4,5
3 – < 6 hónap	4	3,0	3,2
6 – < 12 hónap	19	2,1	1,7
1 – < 2 év	11	1,6	1,1
2 – < 6 év	37	1,6	1,1
6 – < 12 év	38	1,3	1,2
12 – < 18 év	32	0,9	0,8
≥ 18 év	285	1,0	1,0

^a A plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi viszonyok között

^b Betegszám a 2024. szeptember 23-i adatzáras alapján

^c Az x-szeres eltérés a 18 éves vagy afeletti korosztállyal való összehasonlításból fakadó arányszám. Az 1-szeres eltérés jelentése: nincsen különbség.

A szimulációk szerint a 3 hónaposnál fiatalabb betegek napi kétszer 50 mg/m² dózissal történő kezelése során az expozíció mértéke hasonló, mint a 3 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, napi kétszer 100 mg/m² dózissal kezelt betegeké, – anélkül, hogy az expozíció mutatói ($C_{\max}$, AUC, C_{trough}) a 3 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegek szimulációs expozíciós szintjei alá csökkentek volna. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre a napi kétszer 50 mg/m² dózissal kezelt, 3 hónaposnál fiatalabb gyermek betegek vonatkozásában.

Idősek

A 65 év feletti betegek esetében a larotrektnib-expozícióban nincs klinikailag jelentős különbség a fiatalabb (65 év alatti) betegeknél megfigyeltékhez képest.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek enyhe (Child–Pugh A), közepesen súlyos (Child–Pugh B) és súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegek, valamint az egyes betegeknek megfelelő életkorú, testtömegindexű és nemű, de normális májműködésű egészséges felnőtt kontrollszemélyek bevonásával. Az összes vizsgálati alany a larotrektnib 100 mg-os egyszeri dózisát kapta. Az enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a larotrektnib AUC_{0-inf}-értékében növekvő súlyosság szerint 1,3-szeres, 2-szeres, illetve 3,2-szeres növekedés volt megfigyelhető a normál májműködésű vizsgálati alanyokhoz képest. A $C_{\max}$ -érték enyhe, – növekvő súlyosság szerint 1,1-szeres, 1,1-szeres, illetve 1,5-szeres – emelkedését figyelték meg.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek, valamint az egyes betegeknek megfelelő életkorú, testtömegindexű és nemű, de normális veseműködésű egészséges felnőtt kontrollszemélyek bevonásával. Az összes vizsgálati alany a larotrektnib 100 mg-os egyszeri dózisát kapta. A veseelégtelenségben szenvedő vizsgálati alanyoknál a larotrektnib $C_{\max}$ - értékében 1,25-szoros, AUC_{0-inf}-értékében 1,46-szoros növekedés volt megfigyelhető a normál veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest.

Egyéb különleges populációk

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a larotrektinib szisztémás expozícióját a betegek neme és a rassz nem befolyásolja.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

A szisztémás toxicitást olyan vizsgálatokban értékelték, amelyekben patkányoknál és majmoknál naponta, szájon át alkalmazták a készítményt legfeljebb 3 hónapon át. Dóziskorlátozó bőrelváltozásokat csak patkányoknál észleltek, és főként ezek voltak felelősek a mortalitásért és a morbiditásért. Majmoknál nem tapasztaltak bőrelváltozásokat.

A gastrointestinalis toxicitás klinikai tünetei majmoknál dóziskorlátozóak voltak. Patkányoknál nagyfokú toxicitást (STD10) figyeltek meg az ajánlott klinikai adag mellett létrejövő humán AUC 1–2-szeresének megfelelő adagok alkalmazásakor. Majmoknál nem figyeltek meg lényeges szisztémás toxicitást az ajánlott klinikai adag mellett létrejövő humán AUC >10-szeresének megfelelő adagok alkalmazásakor.

Embriotoxicitás/teratogenitás

A vemhes patkányoknak és nyulaknak az organogenezis időszakában naponta adagolt larotrektinib nem fejtett ki teratogén, illetve embriotoxikus hatást az anyaállatra nézve toxikus adagok mellett, amely az ajánlott klinikai adag alkalmazásakor létrejövő humán AUC 32-szeresének felelt meg patkányok, illetve 16-szorosának nyulak esetében. A larotrektinib mindkét fajban átjut a placentán.

Reprodukciós toxicitás

A larotrektinibbel nem végeztek fertilitási vizsgálatokat. Három hónapos toxicitási vizsgálatokban a larotrektinib nem idézett elő szövettani elváltozást a hím szaporítószervekben patkányoknál és majmoknál a legnagyobb vizsgált adagokban, amelyek az ajánlott klinikai dózis alkalmazásakor létrejövő humán AUC körülbelül 7-szeresének (hím patkány), illetve 10-szeresének (hím majom) felelnek meg. Ezenkívül a larotrektinib nem gyakorolt hatást a spermatogenezisre patkányoknál.

Egy patkányokkal végzett 1 hónapos, ismételt adagolású vizsgálatban a sárgatestek csökkent számát, anoestrus gyakoribb előfordulását, valamint a méh csökkent tömegét és méhatrófiát figyeltek meg. Ezek a hatások reverzibilisek voltak. A patkányokkal és majmokkal végzett 3 hónapos toxicitási vizsgálatok során az ajánlott klinikai dózis alkalmazásakor létrejövő humán AUC körülbelül 3-szorosának (nőstény patkány), illetve 17-szeresének (nőstény majom) megfelelő adagok mellett nem észleltek a nőstények szaporítószerveire gyakorolt hatásokat.

Fiatal patkányokat a születés utáni 7. és 70. nap között larotrektinibbel kezeltek. Elválasztás előtti (születés utáni 21. napot megelőző) mortalitást figyeltek meg nagydózisú, az ajánlott adag AUC-értéke 2,5–4-szeresének megfelelő kezelés során. Az ajánlott adag AUC értékének 0,5–4-szeresét elérő kezelés esetén növekedési és idegrendszeri hatások jelentkeztek. A testtömeg-gyarapodás mértéke csökkent az elválasztás előtt álló nőstény és hím egyedeknél. Nőstényeknél az elválasztás után, az expozíció megszűnését követően a testtömeg-gyarapodás mértéke nőni kezdett, míg hímeknél az elválasztást követően sem szűnt meg a testtömeg-gyarapodás csökkenése. A növekedés visszamaradása a hím egyedeknél késleltetett pubertást okozott. Az idegrendszeri hatások (azaz a hátsó végtag eltérő funkcionalitása, illetve feltételezhetően a szemhéjak gyakoribb összezárása) részleges felépülésre utaltak. Nagydózisú kezelést követően, normális párosodás ellenére a vemhességi ráta csökkenéséről számoltak be.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a larotrekthinibbel.

A larotrekthinib bakteriális reverz mutációs (Ames-) tesztekben, valamint *in vitro* emlős mutagenézis tesztekben nem bizonyult mutagénnek. A larotrekthinib *in vivo* egér-mikronukleusz-tesztben az 500 mg/ttkg-os, még tolerálható maximális dózis mellett negatív eredményt adott.

Biztonságossági farmakológia

A larotrekthinib biztonságossági farmakológiai értékelését több *in vitro* és *in vivo* vizsgálat keretében végezték el, amelyekben a cardiovascularis rendszerre, a központi idegrendszerre, a légzőrendszerre, valamint a gastrointestinalis rendszerre gyakorolt hatásokat mérték fel különféle fajokban. A larotrekthinib telemetriás módszerrel vizsgált majmoknál a humán terápiás expozíció körülbelül 6-szorosának megfelelő expozíció (C_{max}) mellett nem gyakorolt káros hatást a hemodinamikai paraméterekre és az EKG-intervallumokra. A larotrekthinib kifejlett állatoknál (patkány, egér, makákó) a humán expozíció legalább 7-szeresének megfelelő expozíció mellett nem idézett elő neurológiai, illetve viselkedésbeli eltéréseket. Patkányoknál a larotrekthinib a humán terápiás expozíció legalább 8-szorosának megfelelő expozíció (C_{max}) mellett nem fejtett ki légzőrendszeri hatást. Patkányoknál a larotrekthinib lerövidítette a bélben a tranzitidőt, és fokozta a gyomorszekréciót és -aciditást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

Jelölőfesték

Sellak (fehérített, viaszmentes)

Indigókármin alumínium lakk (E 132)

Titán-dioxid (E 171)

Propilén-glikol (E 1520)

Dimetikon 1000

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos polipropilén (PP) csavaros kupakkal és hegesztett polietilén (PE) zárófóliával.

56 db kemény kapszulát tartalmaz tartályban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. szeptember 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 20 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 20 mg larotrektinibnek megfelelő larotrektinib-szulfátot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

A belsőleges oldat 2 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Színtelen, sárga vagy narancssárga, vagy piros, esetleg barnás színű belsőleges oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VITRAKVI monoterápiában alkalmazva, olyan neurotróf tirozin-receptor-kináz (*NTRK*) génfüziót mutató szolid tumoros, felnőttek, gyermekek és serdülők kezelésére javallott,

- akiknél a betegség lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy akiknél a műtéti reszekció valószínűleg súlyos morbiditást okozna és
- akiknél nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VITRAKVI-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában járatos orvosnak kell megkezdenie.

A VITRAKVI-kezelés megkezdése előtt validált teszttel igazolni kell az *NTRK*-génfüzió jelenlétét egy tumormintában.

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknél az ajánlott adag 100 mg larotrektinib naponta kétszer, amíg a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolást a testfelület (body surface area, BSA) alapján kell meghatározni. Gyermekeknél és serdülőknél az ajánlott adag naponta kétszer 100 mg/m² larotrektinib, de adagonként legfeljebb 100 mg, amíg a betegség progressziója vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Az ajánlott kezdő adag újszülötteknél és a 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél 50 mg/m² naponta kétszer (lásd 5.2 pont).

Kihagyott adag

Ha a beteg kihagyott egy adagot, nem szabad egyszerre két adagot bevennie a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a következő adag előírt időpontjában kell bevenni. Ha a beteg az adag bevétele után hány, nem szabad újabb adagot bevennie a kihányt adag pótlására.

Dózismódosítás

Minden 2. súlyossági fokú mellékhatás esetén folytatni lehet az adagolást, ugyanakkor szoros monitorozás javasolt annak ellenőrzésére, hogy a toxicitás nem rosszabbodik-e.

Minden 3. vagy 4. súlyossági fokú mellékhatás esetén (nem vonatkozik a májfunkciós vizsgálat eltéréseire):

- fel kell függeszteni a VITRAKVI alkalmazását, amíg a mellékhatás nem rendeződik vagy a kezelés megkezdésekor tapasztalt mértékűre, vagy 1. súlyossági fokúra nem mérséklődik. A kezelést a következő dózismódosítással kell újratekdeni, ha a mellékhatás 4 héten belül rendeződik.
- ha egy mellékhatás nem rendeződik 4 héten belül, végleg le kell állítani a VITRAKVI alkalmazását.

A VITRAKVI alkalmazásakor fellépő mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások fellépése esetén a VITRAKVI dózisának javasolt módosításai

Dózismódosítás	Felnőtt és legalább 1,0 m ² testfelszínnel rendelkező gyermek- vagy serdülő betegek	3 hónapos, vagy annál idősebb, 1,0 m ² -nél kisebb testfelszínnel rendelkező gyermek vagy serdülő betegek	Újszülöttek és 3 hónaposnál fiatalabb csecsemők
Első	75 mg naponta kétszer	75 mg/m ² naponta kétszer	25 mg/m ² naponta kétszer
Második	50 mg naponta kétszer	50 mg/m ² naponta kétszer	
Harmadik	100 mg naponta egyszer	25 mg/m ² naponta kétszer ^a	

^a Azoknál a gyermek vagy serdülő betegeknek, akiket a harmadik dózis keretében, napi kétszer 25 mg/m² adaggal kezelnek, a továbbiakban is ezt az adagot (25 mg/m² naponta kétszer) kell fenntartani, még akkor is, ha a testfelszínük a kezelés ideje alatt nő.

Végleg le kell állítani a VITRAKVI alkalmazását azoknál a betegeknek, akik három dózismódosítást követően sem tolerálják az alkalmazását.

A VITRAKVI-kezelés alatt a májfunkciós vizsgálati eredmények eltérései esetén javasolt dózismódosításokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Májfunkciós vizsgálati eredmények eltérései esetén a VITRAKVI dózisának javasolt módosításai, illetve egyéb intézkedések

Laboratóriumi paraméterek	Javasolt intézkedések
2. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT - (ASAT-) szint-emelkedés ($> 3 \times \text{ULN}$ és $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- 2. súlyossági fokú toxicitás észlelését követően a helyzet rendeződéséig végezzenek gyakran, sorozatos laboratóriumi ellenőrzéseket annak eldöntése érdekében, hogy szükséges-e az adagolás megszakítása vagy a dózis csökkentése.
3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($> 5 \times \text{ULN}$ és $\leq 20 \times \text{ULN}$) vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($> 20 \times \text{ULN}$), bilirubinszint-emelkedéssel ($2 \times \text{ULN}$) együtt	- Függesszék fel a kezelést a mellékhatás rendeződéséig vagy a kiindulási állapotra történő visszatérésig. Ellenőrizzék gyakran a májfunkciót a mellékhatások rendeződéséig vagy az értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig. - Állítsák le véglegesen a kezelést, ha egy mellékhatás nem rendeződik. - Folytassák a kezelést a következő dózismódosítással, ha a mellékhatások rendeződnek. A kezelést csak azoknál a betegeknél szabad folytatni, akiknél annak előnye meghaladja a vele járó kockázatot. - Állítsák le véglegesen a kezelést, ha 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT) és/vagy GOT- (ASAT) szint-emelkedés jelentkezik a kezelés folytatását követően.
GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedés ($\geq 3 \times \text{ULN}$), bilirubinszint-emelkedéssel ($< 2 \times \text{ULN}$) együtt	- Függesszék fel a kezelést és ellenőrizzék gyakran a májfunkciót a mellékhatások rendeződéséig vagy az értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig. - Vegyék fontolóra a kezelés végleges leállítását. - A kezelést csak azoknál a betegeknél szabad folytatni, akiknél annak előnye meghaladja a vele járó kockázatot. - Amennyiben a kezelést folytatják, azt a következő kisebb dózissal kell újraindítani. Az újakezdést követően ellenőrizzék gyakran a májfunkciót. Állítsák le véglegesen a kezelést, ha a mellékhatás a kezelés újakezdését követően visszatér.

GPT (ALAT) - glutamát-piruvát- transzamináz (másnéven alanin-aminotranszferáz)

GOT (ASAT) - glutamát-oxálacetát- transzamináz (másnéven aszpartát-aminotranszferáz)

ULN (Upper limit of normal) - a normálérték felső határa

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Közepesen súlyos (Child-Pugh B) vagy súlyos (Child-Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél 50%-kal csökkenteni kell a VITRAKVI kezdő adagját. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás erős CYP3A4-inhibitorokkal

Ha erős CYP3A4-inhibitor mellett történő alkalmazására van szükség, a VITRAKVI adagját 50%-kal csökkenteni kell. Miután az inhibitor alkalmazását a felezési idő 3-5-szörösének megfelelő időre leállították, a VITRAKVI-kezelést a CYP3A4-inhibitor megkezdése előtti adaggal kell újakezdeni (lásd 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A VITRAKVI szájon át alkalmazandó.

A VITRAKVI – egyenértékű orális biohasznosulással rendelkező – kapszula és belsőleges oldat formájában kerül kereskedelmi forgalomba, melyek egymással helyettesíthetők.

A belsőleges oldatot szájon át, 1 ml-es vagy 5 ml-es szájfecskendővel vagy enteralisan, nasogastricus tápszondán keresztül kell beadni.

- Az 1 ml-nél kisebb adagokhoz egy 1 ml-es szájfecskendőt kell használni. A számított adag térfogatát kerekíteni kell a legközelebbi 0,1 ml-es beosztáshoz.
- 1 ml-es vagy annál nagyobb adagokhoz 5 ml-es szájfecskendőt kell használni. Az adag térfogatát a legközelebbi 0,2 ml-es beosztáshoz kell kiszámítani.
- Tilos összekeverni a VITRAKVI-t tápszerekkel, ha a VITRAKVI nasogastricus tápszondán keresztül kerül alkalmazásra. A tápszerekkel való összekeverés a szonda elzáródásához vezethet.
- A szájfecskendők és tápszondák használati útmutatóját lásd a 6.6 pontban.

A belsőleges oldatot étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is lehet alkalmazni, de nem szabad grépfrúttal vagy grépfrútlével bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hatásosság a különböző tumortípusokban

A VITRAKVI előnyét egykarú vizsgálatokban támasztották alá, amelyek viszonylag kis létszámú betegcsoportokra terjedtek ki, ahol a tumorban kimutatható volt az *NTRK*-génfúzió. A VITRAKVI kedvező hatásait a teljes terápiás válasz-arány és a válasz időtartama alapján korlátozott számú tumortípusban igazolták. A hatás mértékében különbözhet a tumor típusától, valamint egyidejű genetikai elváltozásoktól függően (lásd 5.1 pont). Ezért a VITRAKVI csak akkor alkalmazható, ha nem állnak rendelkezésre olyan kezelési lehetőségek, amelyek megalapozottan klinikai előnnyel járnak, vagy ezeket a kezelési lehetőségeket már kimerítették (azaz nincsenek kielégítő terápiás lehetőségek).

Neurológiai reakciók

Larotrektinibbel kezelt betegeknél neurológiai reakciókról, köztük szédülésről, járászavarról és paraesthesiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A neurológiai reakciók többsége a kezelés első három hónapjában kezdődött. A tünetek intenzitásától és fennállásának tartósságától függően meg kell fontolni a VITRAKVI adagolásának felfüggesztését, csökkentését vagy abbahagyását (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

A májfunkciós vizsgálati eredmények eltéréseit, beleértve a GPT- (ALAT-), a GOT- (ASAT-), az alkalikus foszfatáz (ALP)- és a bilirubin-szintjének emelkedését figyelték meg larotrektinibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A legtöbb GPT- (ALAT-) és GOT- (ASAT-) szint-emelkedés a kezelés megkezdését követő 3 hónapon belül jelentkezett. Jelentették hepatotoxicitás eseteit 2., 3. vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedéssel és a bilirubinszint $\geq 2 \times$ ULN mértékű emelkedésével.

Azoknál a betegeknél, akiknél májtranszaminázszint-emelkedést tapasztalnak, a VITRAKVI alkalmazását a súlyossági fok figyelembe vételével vagy fel kell függeszteni, vagy módosítani kell az

adagot vagy véglegesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

A májműködést – beleértve a GPT (ALAT)- és a GOT (ASAT)-, az ALP- és a bilirubin-szintjét – az első adag beadása előtt, a kezelés első hónapjában kéthetente, a kezelés következő 6 hónapjában havonta, majd a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél transzaminázszint-emelkedés alakul ki, gyakoribb vizsgálatra van szükség (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazás CYP3A4/P-gp-induktorokkal

A VITRAKVI erős vagy közepesen erős CYP3A4/P-gp-induktorral együtt történő alkalmazása kerülendő az expozíció csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább egy hónapig (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Olyan nemzőképes férfiak esetében, akiknek fogamzóképes, nem terhes partnerük van, fel kell hívni a figyelmet arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

Fontos információk az egyes összetevőkről

Nátrium-benzoát: ez a készítmény 2 mg nátrium-benzoátot tartalmaz 1 milliliterenként.

Nátrium: ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátrium-mentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a larotreklinib

A CYP3A-, P-gp- és BCRP-inhibitorok hatása a larotreklinib

A larotreklinib a citokróm P450 (CYP) 3A, a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérje (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátja. A VITRAKVI együttadása erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal, P-gp- és BCRP-inhibitorokkal (pl. atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, troleandomicin, vorikonazol vagy grépfrút) emelheti a larotreklinib plazma-koncentrációját (lásd 4.2 pont).

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának 7 napon keresztül együttadása naponta egyszer 200 mg itraconazzal (erős CYP3A-inhibitor és P-gp-, valamint BCRP-inhibitor) a larotreklinib C_{max} -értékét 2,8-szeresére, AUC-értékét pedig 4,3-szeresére növelte.

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának együtt adása rifampicin (P-gp- és BCRP-inhibitor) 600 mg-os egyszeri adagjával a larotreklinib C_{max} -értékét 1,8-szeresére, AUC-értékét pedig 1,7-szeresére növelte.

A CYP3A- és a P-gp-induktorok hatása a larotreklinib

A VITRAKVI erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorral és erős P-gp-induktorral (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin vagy közönséges orbáncfű) együtt történő alkalmazása esetén a larotreklinib plazma-koncentrációja csökkenhet, ezért az együttes alkalmazást kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI 100 mg-os egyszeri dózisának 11 napon keresztül együttadása naponta egyszer 600 mg rifampicinnel (erős CYP3A- és P-gp-induktor) 71%-kal csökkentette a larotreklinib C_{max} -értékét, és 81%-kal az AUC-értékét. Nincsenek klinikai adatok a közepesen erős induktor hatására vonatkozóan, de a larotreklinib expozíciójában csökkenés várható.

A larotrekthinib hatásai más gyógyszerekre

A larotrekthinib hatása a CYP3A-szubsztrátokra

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoktól származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a VITRAKVI (naponta kétszer 100 mg 10 napon át) együttdadása az orális midazolám C_{max} - és AUC-értékét 1,7-szeresére növelte a midazolám önmagában történő alkalmazásához képest, ami arra utal, hogy a larotrekthinib a CYP3A enzim gyenge inhibitora.

VITRAKVI-t szedő betegeknél szűk terápiás tartományú CYP3A-szubsztrátok (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, szilrolimusz vagy takrolimusz) egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel. Amennyiben VITRAKVI-t szedő betegeknél szűk terápiás tartományú CYP3A-szubsztrát egyidejű alkalmazása szükséges, a mellékhatások miatt a CYP3A-szubsztrát adagjának csökkentése válhat szükségessé.

A larotrekthinib hatása a CYP2B6-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib indukálja a CYP2B6 enzimet. A larotrekthinib CYP2B6-szubsztráttal (pl. bupropion, efavirenz) együtt történő alkalmazása esetén csökkenhet a CYP2B6-szubsztrát expozíciója.

A larotrekthinib hatása egyéb transzporter szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib az OATP1B1 inhibitora. Nem végeztek még klinikai vizsgálatot az OATP1B1-szubsztrátokkal fellépő interakció tanulmányozására. Emiatt nem zárható ki, hogy ha a larotrekthinibet OATP1B1-szubsztráttal (pl. valzartán, sztatinok) együtt alkalmazzák, növekedhet az OATP1B1-szubsztrát expozíciója.

A larotrekthinib hatása a PXR által szabályozott enzimek szubsztrátjaira

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrekthinib a PXR által szabályozott enzimek (mint pl. a CYP2C család és az UGT) gyenge induktora. A larotrekthinib együttdadása CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 szubsztrátokkal (pl. repaglinid, warfarin, tolbutamid vagy omeprazol) csökkentheti ezek expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a larotrekthinib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatását. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy használjanak barrier elvű fogamzásgátló módszert is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A larotrekthinib terhes nőknél történő alkalmazása esetén a hatásmechanizmus alapján nem zárható ki a magzati ártalom. Fogamzóképes nőknél a VITRAKVI-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig. Mivel jelenleg nem ismert, hogy a larotrekthinib csökkenti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy használjanak barrier elvű fogamzásgátló módszert is.

Olyan nemzőképes férfiak esetében, akiknek fogamzóképes, nem terhes partnerük van, fel kell hívni a figyelmet arra, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

Terhesség

A larotrekthinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A VITRAKVI alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség ideje alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a larotrekthinib vagy a larotrekthinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A VITRAKVI-kezelés idejére, valamint az utolsó adagtól számított 3 napra a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A larotrekthinib termékenységre gyakorolt hatásáról klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban termékenységre gyakorolt lényeges hatásokat nem észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VITRAKVI mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Larotrekthinibbel kezelt betegek szédülésről és fáradtságról számoltak be, melyek főként 1. és 2. súlyossági fokúak voltak, és a kezelés első három hónapjában fordultak elő. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket ebben az időszakban. Azt kell tanácsolni a betegeknek, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg kellőképpen meg nem győződtek arról, hogy a VITRAKVI-terápia nem hat rájuk kedvezőtlenül (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A VITRAKVI leggyakoribb mellékhatásai ($\geq 20\%$) csökkenő gyakorisági sorrendben a következők voltak: emelkedett GPT- (ALAT-) szint (36%), emelkedett GOT- (ASAT-) szint (33%), hányás (30%), anaemia (28%), székrekedés (28%), hasmenés (27%), hányinger (24%), fáradtság (23%) és szédülés (20%).

A mellékhatások többsége 2. vagy 3. súlyossági fokú volt. A következő mellékhatások esetében a 4. fok volt a legmagasabb jelentett súlyossági fok: neutrofilszám-csökkenés (2%), GPT- (ALAT-) szint-emelkedés (1%), GOT (ASAT-) szint-emelkedés, fehérvérsejtszám-csökkenés, vérlemezkeszám-csökkenés, izomgyengeség és a szérum emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje (mindegyik esetben $< 1\%$). A következő mellékhatások esetében a 3. fok volt legmagasabb jelentett súlyossági fok: anaemia (7%), testtömeg-növekedés (6%), hasmenés (4%), járászavar és hányás (1-1%), valamint fáradtság, szédülés, paraesthesia, hányinger, myalgia, és székrekedés (mindegyik $< 1\%$).

A VITRAKVI-kezelés végleges leállítását szükségessé tevő, azonnali kezelést igénylő mellékhatások a betegek 2%-ánál fordultak elő (2 esetben csökkent a neutrofilszám, 2 esetben GPT- (ALAT-) szint-emelkedés, 2 esetben GOT- (ASAT-) szint-emelkedés, 1 esetben járászavar, 1 esetben izomgyengeség). A dóziscsökkenést szükségessé tevő mellékhatások többsége a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A VITRAKVI biztonságosságát 361 TRK fúziós génre pozitív daganatos betegnél vizsgálták a következő három, folyamatban lévő vizsgálat egyikében: 1. és 2. („NAVIGATE”), illetve a 3. („SCOUT”) vizsgálat, valamint a forgalomba hozatalt követően. A biztonságossági populáció jellemzően 39,0 év medián életkorú betegekből állt (tartomány: 0-90), akiknek a 37%-a gyermek vagy serdülő beteg volt. A kezelés medián időtartama a teljes biztonságossági populációban ($n = 361$) 16,2 hónap volt (tartomány: 0,1/89,1).

A VITRAKVI-val kezelt betegeknél (n = 361) jelentett gyógyszer mellékhatásokat a 3. és 4. táblázat mutatja be.

A mellékhatások a szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek csoportosításra.

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A VITRAKVI ajánlott adagjával történő kezelés kapcsán és a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások TRK fúziós génre pozitív daganatos betegeknél (teljes biztonságossági populáció, n = 361)

Szervrendszer	Gyakoriság	Összes (bármely) súlyossági fok	3. és 4. súlyossági fok
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	
	Gyakori	csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) ^a csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) ^a
	Nem gyakori		csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia) ^{a, b}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	szédülés	
	Gyakori	járászavar paraesthesia	járászavar
	Nem gyakori		szédülés paraesthesia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger székrekedés hányás hasmenés	
	Gyakori	dysgeusia ^b	hasmenés hányás
	Nem gyakori		hányinger székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	májkárosodás ^d	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	myalgia	
	Gyakori	izomgyengeség	
	Nem gyakori		myalgia izomgyengeség ^{a, b}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság	
	Nem gyakori		fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás)	
	Gyakori	emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint ^a emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint ^a testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás)
	Nem gyakori		emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben ^{a, b}

^a 4. súlyossági fokú reakciókat jelentettek

^b Minden súlyossági fok gyakorisága 1%-nál kisebb volt

^c A dysgeusia, mint gyógyszer mellékhatás, magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: „dysgeusia” és „ízérzési zavar”

^d Azokat az eseteket is magában foglalja, amikor: a GPT- (ALAT-) vagy a GOT- (ASAT-) szint $\geq 3 \times$ ULN és a bilirubin-szint $\geq 2 \times$ ULN

4. táblázat: A VITRAKVI ajánlott adagjával történő kezelés kapcsán jelentett mellékhatások TRK fúziós génre pozitív daganatos gyermek, illetve serdülő betegeknél (n=135), az összes (bármely) súlyossági fokban

Szervrendszer	Gyakoriság	Csecsemők és kisgyermek (n = 43) ^a	Gyermekek betöltött 12 éves korig (n = 67) ^b	12 év feletti gyermekek és serdülők (n = 25) ^c	Teljes gyermek és serdülő populáció (n = 135)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia)	anaemia csökkent neutrofilszám (neutropenia) csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia) csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)
	Gyakori		csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori			szédülés	
	Gyakori	szédülés	szédülés paraesthesia járászavar	paraesthesia járászavar	szédülés paraesthesia járászavar
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés	hányinger székrekedés hányás hasmenés
	Gyakori		dysgeusia	székrekedés	dysgeusia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori		myalgia	myalgia	myalgia
	Gyakori	izomgyengeség	izomgyengeség	izomgyengeség	izomgyengeség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság	fáradtság	fáradtság	fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint testtömeg-növekedés (kóros	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint testtömeg-növekedés (kóros	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) szint emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT-) szint

Szervrendszer	Gyakoriság	Csecsemők és kisgyermekek (n = 43) ^a	Gyermekek betöltött 12 éves korig (n = 67) ^b	12 év feletti gyermekek és serdülők (n = 25) ^c	Teljes gyermek és serdülő populáció (n = 135)
		testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás) emelkedett alkalikus foszfataz-szint a vérben	testtömeg-gyarapodás) emelkedett alkalikus foszfatazaktivitás a szérumban	testtömeg-gyarapodás) emelkedett alkalikus foszfataz-szint a vérben	testtömeg-növekedés (kóros testtömeg-gyarapodás) emelkedett alkalikus foszfataz-szint a vérben

^a Csecsemők/kisgyermekek (28 napos kortól 23 hónapos korig): 4. súlyossági fokú reakciót 5 esetben jelentettek neutrofilszám-csökkenésre (neutropenia) és 2 esetben emelkedett alkalikus foszfataz-szérumszintre vonatkozóan. 3. súlyossági fokú reakcióként 11 esetben neutrofilszám-csökkenésről (neutropenia), 4 esetben emelkedett GPT-szintről, 3 esetben anaemiáról, 3 esetben hasmenésről, 3 esetben testtömeg-növekedésről (kóros testtömeg-gyarapodás), 2 esetben a szérumban alkalikus-foszfataz-szintjének emelkedéséről, 2 esetben hányásról, valamint 1 esetben GOT- (ASAT-) szint-emelkedésről számoltak be.

^b Gyermekek (2 évestől 11 éves korig): 1 esetben 4. súlyossági fokú csökkent leukocytaszámot jelentettek. 9 esetben számoltak be 3. súlyossági fokú neutrofilszám-csökkenésről (neutropenia), 4 esetben testtömeg-növekedésről (kóros testtömeg-gyarapodás), 2 esetben emelkedett GPT (ALAT)-szintről, 2 esetben anaemiáról, 2 esetben hasmenésről, 2 esetben hányásról; valamint a következő mellékhatások mindegyikét 1-1 esetben jelentették: emelkedett GOT- (ASAT-) szint, járászavar, paraesthesia és myalgia.

^c gyermekek és serdülők (12 évestől 18 éves korig): 4. súlyossági fokú mellékhatást nem jelentettek. 3. súlyossági fokú reakcióként, mindegyiknél 1 esetet jelentettek: emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint, fáradtság, járászavar és izomgyengeség.

A kiválasztott mellékhatások ismertetése

Neurológiai reakciók

A teljes biztonságossági adatbázisban (n = 361) az észlelt legmagasabb súlyossági fokú neurológiai mellékhatások – amelyeket 10 betegnél (3%) figyeltek meg – 3. és 4. súlyossági fokúak voltak, és a következők tartoztak közéjük: járászavar (4 betegnél, 1%), szédülés (3 betegnél, ≤ 1%) és paraesthesia (3 betegnél, ≤ 1%). A teljes incidencia 20% volt a szédülés, 7% a paraesthesia és 5% a járászavar esetében. A dózismódosításhoz vagy a kezelés megszakításához vezető neurológiai reakciók között szerepelt a szédülés (1%), a járászavar (< 1%) és a paraesthesia (≤ 1%). Egy betegnél véglegesen abbahagyták a kezelést 3. súlyossági fokú járászavar miatt. Egy beteg kivételével mindazok a betegek, akiknél igazolható volt a tumorelles hatás és dóziscsökkentésre volt szükség, képesek voltak folytatni a kezelést csökkentett adag és/vagy rövidebb protokoll mellett (lásd 4.4 pont).

Hepatotoxicitás

A májfunkciós vizsgálati eredményben eltéréseket, – beleértve a GPT (ALAT)-, a GOT (ASAT)-, az ALP- szintjének és a bilirubinszint eltéréseit – figyeltek meg a VITRAKVI-val kezelt betegeknél.

A teljes biztonságossági adatbázisban (n = 361) észlelt legmagasabb súlyossági fokú transzaminázszint-emelkedés 4. súlyossági fokú volt: 7 betegnél (2%) GPT- (ALAT-) szint-emelkedés és 4 betegnél (1%) GOT- (ASAT-) szint-emelkedés fordult elő. 3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) szint-emelkedés 26 betegnél (7%), míg GOT- (ASAT-) szint-emelkedés 22 betegnél (6%) fordult elő. A 3. súlyossági fokú emelkedések többsége átmeneti jellegű volt, a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett, és a 3-4. hónapra 1. súlyossági fokúra mérséklődött. 2. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) szint-emelkedést 37 betegnél (10%), ugyanilyen fokú GOT- (ASAT-) szint-emelkedést 33 betegnél (9%), valamint 1. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) szint-emelkedést 173 betegnél (48%), ugyanilyen fokú GOT- (ASAT-) szint-emelkedést 177 betegnél (49%) figyeltek meg.

Dózismódosításhoz vagy a kezelés megszakításához vezető GPT- (ALAT-) szint-emelkedés 25 betegnél (7%), GOT- (ASAT-) szint-emelkedés 21 betegnél (6%) fordult elő (lásd 4.4 pont). Két beteg hagyta abba véglegesen a kezelést, ezek közül 1 beteg 3. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és 3. súlyossági fokú GOT- (ASAT-) szint-emelkedések miatt.

2., 3. vagy 4. súlyossági fokú GPT- (ALAT-) és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedéssel és $\geq 2 \times$ ULN mértékű bilirubinszint-emelkedéssel járó hepatotoxicitási eseteket jelentettek. Néhány esetben a VITRAKVI adagolását felfüggesztették és csökkentett dózissal újraindították a kezelést, míg más esetekben a kezelést véglegesen abbahagyták (lásd 4.4 pont).

A különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Gyermekek és serdülők

A VITRAKVI-val kezelt 361 beteg közül 135 beteg (37%) a születéstől a 18 éves életkor betöltéséig terjedő korcsoportba (ebből n = 13 a születéstől a < 3 hónapos korig terjedő; n = 4 a ≥ 3 hónapos – < 6 hónapos; n = 17 a ≥ 6 hónapos – < 12 hónapos; n = 9 a ≥ 12 hónapos – < 2 éves; n = 30 a ≥ 2 éves – < 6 éves; n = 37 a ≥ 6 éves – < 12 éves; n = 25 a ≥ 12 éves – < 18 éves korcsoportba) tartozott. A mellékhatások többsége intenzitását tekintve 1. vagy 2. súlyossági fokú volt és a VITRAKVI dózisának módosítása, illetve az adagolás leállítása nélkül rendeződött. 3. vagy 4. súlyossági fokú mellékhatásokat általában gyakrabban figyeltek meg a 6 évesnél fiatalabb betegeknél. Ilyeneket a születéstől a < 3 hónapos korig terjedő korcsoportba tartozó betegek 77%-ánál, valamint a ≥ 3 hónapos – < 6 hónapos korcsoportba tartozók 47%-ánál jelentettek. A csökkent neutrofilszám a jelentések szerint a vizsgálati készítmény alkalmazásának felfüggesztéséhez, dózismódosításhoz, valamint a kezelés megszakításához vezetett.

Idősek

A teljes biztonságossági populáció 361 fő, VITRAKVI-val kezelt betege közül 69 beteg (19%) volt 65 éves vagy idősebb, és 22 beteg (6%) volt 75 éves vagy idősebb. Az idős (≥ 65 éves) betegeknél tapasztalt biztonságossági profil összhangban van a fiatalabb betegeknél észlelttel. A következő mellékhatások gyakrabban fordultak elő a 65 éves vagy idősebb betegeknél: szédülés (30% vs. 28% az összes felnőtténél), anaemia (36% vs. 28% az összes felnőtténél), hasmenés (25% vs. 23% az összes felnőtténél), izomgyengeség (13% vs. 11% az összes felnőtténél), csökkent vérlemezkeszám (12% vs. 6% az összes felnőtténél), járászavar (9% vs. 5% az összes felnőtténél) és dysgeusia (9% vs. 6% az összes felnőtténél).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre a VITRAKVI túlادagolásával kapcsolatban. A túlادagolás tüneteit nem állapították meg. Túlادagolás esetén az orvosnak általános szupportív intézkedéseket, valamint tüneti kezelést kell alkalmaznia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineopláziás és immunmoduláló szerek, antineopláziás szerek protein-kináz-inhibitorok; ATC-kód: L01EX12

Hatásmechanizmus

A larotrekthinib adenosin-trifoszfát- (ATP-) kompetitív és szelektív tropomiozin-receptor-kináz (TRK)-inhibitor, amelyet a non-target kinázokra gyakorolt hatás elkerülését szem előtt tartva terveztek meg. A larotrekthinib támadáspontja a TRK proteincsalád, beleértve az *NTRK1* gén által kódolt TRKA-t, az *NTRK2* gén által kódolt TRKB-t és az *NTRK3* gén által kódolt TRKC-t. A larotrekthinib számos tisztított enzim izolátumán tesztelve gátolta a TRKA-t, a TRKB-t és a TRKC-t gátolta 5-11 nM közötti IC₅₀-érték mellett. Az egyetlen egyéb kinázzal szemben mutatott aktivitás 100-szor magasabb koncentrációk mellett jelentkezett. *In vitro* és *in vivo* tumormodellekben a larotrekthinib antitumor aktivitást mutatott olyan sejtekben, amelyekben a TRK fehérjék konstitutívan aktivált állapotban

vannak génfüzió vagy a fehérje regulátor doménjének delécija következtében,, illetve olyan sejtekben, amelyek túlzott mértékben expresszálnak TRK fehérjét.

Az *NTRK1*, *NTRK2* és *NTRK3* humán gének kromoszóma átrendeződéséből eredő, leolvasási-keret-eltolódást nem okozó (*in-frame*) génfüziók onkogén TRK fúziós proteinek keletkezéséhez vezetnek. Az így keletkezett új kimérikus onkogén proteinek kóros expressziót mutatnak, állandó kinázaktivitást tartanak fenn, ennek következtében aktiválják a sejtek proliferációjában és túlélésében szerepet játszó downstream celluláris jelátviteli folyamatokat, és így TRK fúziós génre pozitív tumort idéznek elő.

Szerzett, rezisztenciát okozó mutációkat figyeltek meg TRK-inhibitorokkal történő kezelés alatti progresszió során. A larotrekthinib minimális aktivitást mutatott olyan sejtvonalakban, amelyek a TRKA-kináz domén pontmutációját hordozzák, beleértve a klinikailag azonosított szerzett rezisztencia mutációt, a G595R-et. A TRKC-kináz domén klinikailag azonosított, larotrekthinibbel szembeni, szerzett rezisztencia mutációi többek között a G623R, a G696A és a F617L.

A larotrekthinibbel szembeni elsődleges rezisztencia molekuláris okai nem ismertek. Ezért az sem ismert, hogy egyidejű onkogén *driver* jelenléte az *NTRK*-génfüzió mellett befolyásolja-e a TRK-inhibitor hatását. Bármely egyidejű genom-elváltozás befolyásának mértékét a larotrekthinib hatásosságára vonatkozóan az alábbiakban kerül ismertetésre (lásd Klinikai hatásosság).

Farmakodinámiai hatások

Szív elektrofiziológia

A VITRAKVI 36 egészséges felnőtt vizsgálati alanyánál 100 mg-tól 900 mg-ig terjedő egyszeri adagokban alkalmazva nem vezetett a QT-intervallum klinikailag releváns mértékű megnyúlásához. A 200 mg-os dózishoz tartozó csúcs expozíció (C_{max}) hasonló ahhoz, amit a naponta kétszer 100 mg larotrekthinib adagolásakor, dinamikus egyensúlyi viszonyok között megfigyeltek. VITRAKVI adagolása során a QTcF intervallum kis-mértékű rövidülését figyelték meg; a maximális átlagos hatást a C_{max} elérését követő 3. és 24. óra között mérték; az alapértékhez képest a QTcF csökkenésének mértani átlaga -13,2 ms (tartomány: -10 és -15,6 ms között) volt. Ezen eredmény klinikai relevanciája még nem ismert.

Klinikai hatásosság

A vizsgálatok áttekintése

A VITRAKVI hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, daganatos felnőtt és gyermek-, illetve serdülő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban tanulmányozták (5. táblázat). Két vizsgálat jelenleg is folyamatban van.

Az 1. és a 3. („SCOUT”) vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknél *NTRK*-génfüziót igazoltak és olyanok is, akiknél nem. A 2. („NAVIGATE”) vizsgálat esetében a betegek bevonásának feltétele a TRK fúziós génre pozitív daganat fennállása volt. Az elsődleges hatásosság értékelésének alapjául szolgáló összevont elemzési csoportba 364 fő, a három vizsgálat egyikébe bevont, TRK fúziós génre pozitív daganatban szenvedő beteg tartozott, akiknél a RECIST-kritériumok 1.1 változata alapján mérhető betegség – de nem központi idegrendszeri primer tumor – állt fenn, és legalább egy adag larotrekthinibet megkaptak 2024. júliusig. Ezeknél a betegeknél a bevonás feltétele volt a tumor típusának és a betegség stádiumának megfelelő standard terápia előzetes alkalmazása vagy az, hogy a vizsgáló véleménye szerint radikális műtéti beavatkozáson (például végtag-amputáció, az arc területén végzett reszekció vagy paraliszt előidéző beavatkozás) kellett volna átesniük, vagy hogy az előrehaladott betegségük kezelésére rendelkezésre álló standard terápiákat valószínűleg nem tolerálták volna, illetve azok alkalmazásából nem származott volna klinikailag számottevő előnyük. A főbb hatásossági paraméterek a teljes terápiás válasz-arány (overall response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) voltak, amelyeket a egyes betegeknél alkalmazott vizsgálati kezelést nem ismerő, független értékelő bizottság (blinded independent review committee, BIRC) határozott meg.

Ezenkívül, a 2. („NAVIGATE”) és a 3. („SCOUT”) vizsgálatban 60 olyan beteget kezeltek, akik primer központi idegrendszeri tumorban szenvedtek. A primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő 60 beteg közül 57 kapott korábban daganattelenes kezelést (műtét, radioterápia és/vagy

korábbi szisztémás terápia). A tumorválaszokat a vizsgáló értékelte a RANO- vagy a RECIST- (1.1 változat) kritériumok szerint.

Az *NTRK* génfüzió azonosítása a molekuláris vizsgálati módszerekhez gyűjtött szövetmintákon történt: 327 betegnél új generációs szekvenálást (*next generation sequencing*, NGS), 14 betegnél reverz transzkripció polimeráz láncreakciót (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR), 18 betegnél fluoreszcens *in situ* hibridizációt (FISH), valamint 5 betegnél egyéb vizsgálati módszereket (szekvenálást, nanostring technológiát, Sanger-szekvenálást vagy kromoszóma-microarray technikát) alkalmaztak.

5. táblázat: A szolid tumorok és primer központi idegrendszeri tumorok tekintetében végzett hatásossági elemzésekhez adatokat szolgáltató klinikai vizsgálatok

A vizsgálat neve, a vizsgálat elrendezése és a betegpopuláció	Dózis és formuláció	A hatásossági elemzésbe bevont tumortípusok	n
1. vizsgálat NCT02122913 I. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs és -expanziós vizsgálat; az expansziós fázisba való belépés feltétele az <i>NTRK</i>-génfüziót mutató tumor <i>NTRK</i>-génfüziót mutató előrehaladott szolid tumorban szenvedő felnőtt (≥ 18 éves) betegek	Naponta egyszer vagy kétszer 200 mg-ig terjedő adagok (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	Pajzsmirigy (n = 4) Nyálmirigy (n = 3) GIST (n = 2) ^a Lágyrészsarkóma (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Ismeretlen primer tumor (n = 1)	13
2. vizsgálat: „NAVIGATE” NCT02576431 II. fázisú, multinacionális, nyílt elrendezésű, különféle típusú tumorokat értékelő vizsgálat <i>NTRK</i>-génfüziót mutató előrehaladott szolid tumorban szenvedő felnőtt és 12 éves vagy idősebb gyermek-, illetve serdülő betegek	Naponta kétszer 100 mg (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	NSCLC (n = 29) ^{b, c} Lágyrészsarkóma (n = 28) Pajzsmirigy (n = 26) ^b Colon (n = 25) Nyálmirigy (n = 24) Primer CNS (n = 19) Melanoma (n = 10) ^b Emlő, nem szekretoros (n = 10) ^b Pancreas (n = 7) Emlő, szekretoros (n = 5) Cholangiocarcinoma (n = 4), GIST (n = 3) ^a Gyomor (n = 3) Prosztata (n = 2) Appendix, Atípusos karcinoid tüdőrák, Csontszarkóma, Méhnyak, Máj ^c , Duodenalis, Külső hallójárat ^b , Nyelőcső, SCLC ^{b, d} , Rectalis, Here ^b , Csecsemőmirigy, Ismeretlen primer tumor, Urothelialis, Uterus	210

		(mindegyiknél n = 1)	
3. vizsgálat: „SCOUT” NCT02637687 - I/II. fázisú multinacionális, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs és -expanziós vizsgálat; a II. fázisú expansziós kohorszba való belépés feltétele az <i>NTRK</i>-génfüziót mutató előrehaladott szolid tumor, a lokálisan előrehaladott infantilis fibrosarcomát is beleértve - születéstől 21 éves korig, előrehaladott daganatban vagy primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő gyermek, illetve serdülő betegek	Naponta kétszer 100 mg/m ² -ig terjedő adagok (25 mg-os kapszula, 100 mg-os kapszula vagy 20 mg/ml-es belsőleges oldat)	Infantiliss fibrosarcoma (n = 49) Lágyrészsarkóma (n = 42) ^b Primer CNS (n = 41) Congenitalis mesoblastos nephroma (n = 2) Csontsarkóma (n = 2) Emlő szekretoros, Méhnyak, Lipofibromatosis, Melanoma, Pajzsmirigy (mindegyiknél n = 1)	141
A betegek száma összesen (n)*			364

* Összetétele: 304 olyan beteg, akiknél az IRC (*Independent Review Committee*) értékelte a tumorválaszt, valamint 60 fő, primer központi idegrendszeri (*central nervous system*, CNS) tumorban (köztük astrocytomában, gangliogliomában, glioblastomában, gliomában, glioneuronalis tumorban, neuronalis és kevert neuronalis-glialis tumorban, oligodendrogliomában és primitív neuro-ectodermális tumorban, nem specifikált tumorban) szenvedő beteg, akiknél a vizsgáló értékelte a tumorválaszt

^a GIST: gastrointestinalis stromatumor

^b Agyi metasztázisokat figyeltek meg néhány betegnél az alábbi tumortípusokban: tüdőrák (NSCLC, SCLC), pajzsmirigyrák, melanoma, emlőrák (nem szekretoros), külső hallójárat tumora, lágyrészsarkóma és hererák

^c NSCLC: nem kissejtes tüdőrák (*non-small cell lung cancer*)

^d SCLC: kissejtes tüdőrák (*small cell lung cancer*)

^e hepatocellularis karcinóma

Az *NTRK* génfüziót mutató szolid tumoros betegek 304 fős összevont csoportjának kiindulási jellemzői a következők voltak: a betegek medián életkora 44,5 év (tartomány: 0–90 év) volt; 33%-uk volt 18 év alatti és 67%-uk 18 éves vagy idősebb; 55%-uk volt fehér bőrű és 47%-uk fiú/férfi; valamint az ECOG-teljesítmény skálán elért pontszám 0–1 (88%), 2 (10%) vagy 3 (2%) volt. A betegek 91%-a kapott előzőleg kezelést a daganatos betegségére, amely a meghatározás szerint műtét, radioterápia vagy szisztémás terápia lehetett. Közülük 72% kapott korábban szisztémás terápiát; a korábban alkalmazott szisztémás kezelések medián száma 1 volt. Az összes beteg 28%-a nem kapott korábban szisztémás terápiát. A 304 betegnél a leggyakoribb tumortípusok a következők voltak: lágyrészsarkóma (24%), infantilis fibrosarcoma (16%), tüdőrák (11%), pajzsmirigyrák (10%), nyálmirigy-tumor (9%) és vastagbélrák (8%).

A vizsgáló által értékelt, 60, *NTRK* génfüziót mutató, primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: a betegek medián életkora 9,1 év (tartomány: 0–79 év) volt; 43 beteg volt 18 év alatti és 17 beteg volt 18 éves vagy idősebb; 39 beteg fehér bőrű volt és 28 beteg fiú/férfi volt; valamint az ECOG-teljesítmény skálán 0–1 elért pontszáma volt 52 betegnek, illetve 2 pontszáma volt 5 betegnek. Ötvenhét beteg (95%) kapott előzőleg kezelést a daganatos betegségére, amely a meghatározás szerint műtét, radioterápia vagy szisztémás terápia lehetett. A korábban alkalmazott szisztémás kezelések medián száma 1 volt.

Hatásossági eredmények

A teljes terápiás válasz-arány, a terápiás válasz időtartama és az első terápiás válaszig eltelt idő tekintetében kapott összevont hatásossági eredményeket a 6. és a 7. táblázat mutatja be az elsődleges elemzési csoportra (n = 304), és az – ehhez *post-hoc* hozzáadott primer központi idegrendszeri tumoros betegeket (n = 60) is magában foglaló – összevont csoportra (n = 364) vonatkozóan.

6. táblázat: Összevont hatásossági eredmények szolid tumorok esetén, beleértve, illetve kizárva a primer központi idegrendszeri tumorokat

Hatásossági paraméter	Elemzési csoport szolid tumorok esetén, a primer központi idegrendszeri tumorokat kizárva (n = 304) ^a	Elemzési csoport szolid tumorok esetén, a primer központi idegrendszeri tumorokkal együtt (n = 364) ^{a, b}
Teljes terápiás válasz-arány (<i>overall response rate</i>, ORR) % (n) [95%-os CI]	65% (198) [59; 70]	60% (219) [55; 65]
Teljes válasz (<i>complete response</i> , CR)	22% (66)	20% (71)
Patológiai teljes válasz ^c	7% (20)	5% (20)
Részleges válasz (<i>partial response</i> , PR)	37% (112)	35% (128)
Az első terápiás válaszig eltelt idő (medián, hónap) [tartomány]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
A terápiás válasz időtartama (medián, hónap) [tartomány]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
≥ 12 hónap időtartamú válasz %-os aránya	80%	79%
≥ 24 hónap időtartamú válasz %-os aránya	66%	65%
≥ 36 hónap időtartamú válasz %-os aránya	57%	54%
≥ 48 hónap időtartamú válasz %-os aránya	48%	47%

+ folyamatban lévő vizsgálatot jelöl

^a Független értékelő bizottság (IRC) által végzett, RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerinti elemzés szolid tumorok esetén, kivéve a primer központi idegrendszeri tumorokat (304 beteg)

^b RANO- vagy RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerinti értékelés primer központi idegrendszeri tumorok esetén (60 beteg)

^c Patológiai CR akkor jött létre, ha a larotrektinibbel kezelt, majd műtéti reszekción átesett betegnél nem volt jelen viabilis tumorsejt és a műtéti reszekciós vonal tumormentes volt a műtétet követő patológiai vizsgálat alapján. E betegek műtét előtti legjobb válaszát patológiai CR-ré módosították a műtét után a RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint.

7. táblázat: Tumortípus szerinti teljes terápiás válasz-arány és a válasz időtartama*

Tumortípus	Beteg- szám (n = 364)	ORR ^a		DOR			Tartomány (hónap)
		%	95%-os CI	hónap			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Lágyrészsarkóma	72	68%	56%; 79%	80%	72%	60%	0,03+; 84,7+
Primer központi idegrendszeri	60	35%	23%, 48%	66%	50%	50%	2,8+; 70,9+
Infantilissarcoma	49	94%	83%; 99%	83%	66%	60%	1,6+; 73,7+
Tüdő	32	69%	50%; 84%	75%	52%	45%	1,9+; 67,2+
Pajzsmirigy	31	65%	45%; 81%	85%	63%	47%	3,7; 83,9+
Nyálmirigy	27	85%	66%; 96%	91%	86%	76%	2,7; 81,1+
Vastagbél	25	48%	28%; 69%	83%	62%	31%	3,9; 56,3+
Emlő	16						
- Nem szekretoros ^c	10	30%	7%; 65%	67%	0%	0%	7,4; 15,3+
- Szekretoros ^b	6	83%	36%; 100%	80%	80%	80%	11,1; 69,2+
Melanoma	11	45%	17%; 77%	50%	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pancreas	7	14%	0%; 58%	0%	0%	0%	5,8; 5,8
Gastrointestinalis stromalis tumor	5	80%	28%; 99%	75%	38%	38%	9,5; 50,4
Csontszarkóma	3	33%	1%; 91%	0%	0%	0%	9,5; 9,5
Congenitalis mesoblastos nephroma	2	100%	16%, 100%	100%	100%	50%	32,9; 44,5
Méhnyak	2	50%	1%, 99%	100%	NR	NR	18,7+; 18,7+
Ismeretlen primer tumor	2	100%	16%, 100%	0	0	0	5,6; 7,4
Külső hallójárat	1	100%	3%, 100%	100%	100%	100%	45,1+; 45,1+
Lipofibromatosis	1	100%	3%, 100%	100%	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: a terápiás válasz időtartam (*duration of response*)

NE: nem értékelhető

NR: nem érték el (*not reached*)

* A következő tumortípusokban nem áll rendelkezésre adat: cholangiocarcinoma (n = 4), gyomor (n = 3), prosztata (n = 2); appendix, máj, duodenalis, nyelőcső, rectalis, here, csecsemőmirigy, urothelialis, uterus (mindegyiknél n = 1)

+ még fennálló terápiás választ jelöl

^a független értékelő bizottság által, RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint végzett elemzés alapján történt az értékelés minden tumortípus esetében, kivételt képeztek a primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek, akiknél az értékelés a RANO- vagy RECIST-kritériumok 1.1-es változata szerint végzett elemzésen alapult

^b 2 teljes válasz, 2 részleges válasz

^c 1 teljes válasz, 2 részleges válasz

A TRK fúziós génre pozitív tumorok ritkasága miatt különféle tumortípusokban szenvedő betegek eredményei kerültek értékelésre, egyes tumortípusok esetében limitált betegszámmal, ami bizonytalanságot okozott a teljes terápiás válasz-arány (ORR) tumortípusonkénti becslése során. Lehet, hogy az ORR teljes populációra vonatkoztatott eredményei nem tükrözik az egyes egyedi tumortípusok esetében várt választ.

A felnőtt alpopulációban (n = 222) az ORR 51% volt. A gyermekek és serdülők alpopulációban (n = 142) az ORR 74% volt.

A larotrekintib-kezelés előtt molekuláris sajátosságokra széles körben vizsgált 257 betegből 120 -nál, akiknél az *NTRK* génfúzió mellett más genom elváltozás is volt a teljes terápiás válasz-arány (overall response rate, ORR) 53% volt, míg a többi 137 betegnél, akiknél más genom elváltozás nem volt az ORR 68% volt.

Összevont elsődleges elemzési adatkészlet

Az összevont elsődleges elemzési adatkészletben 304 beteg szerepelt, akik között nem volt primer központi idegrendszeri tumoros beteg. A kezelés medián időtartama a betegség progressziója előtt 15,9 hónap volt (tartomány 0,1–99,4 hónap) a 2024. júliusi adatzárás alapján. A betegek 55%-a legalább 12 hónapig, 37%-a legalább 24 hónapig és 28%-a legalább 36 hónapig kapta a VITRAKVI-t. A betegek 27%-a esetében az utánkövetés még folyamatban volt az elemzés időpontjában.

Az elemzés időpontjában a terápiás válasz medián időtartama 43,3 hónap (tartomány: 0,0+; 84,7+); a becslések szerint a válaszok 80%-a (95%-os CI: 74; 86) legalább 12 hónapig, a válaszok 66%-a (95%-os CI: 59; 74) legalább 24 hónapig, a válaszok 57%-a (95%-os CI: 49; 64) pedig legalább 36 hónapig fennállt. A kezelt betegek 83%-a (95%-os CI: 79; 88) volt életben a terápia megkezdése után egy évvel, 73%-uk (95%-os CI: 68; 78) volt életben két év után és 68%-uk (95%-os CI: 63; 74) három év után, amivel a medián teljes túlélést nem érték el. A progressziómentes túlélés medián időtartama az elemzés elvégzésének időpontjában 28,0 hónap volt; a progressziómentes túlélés 63% volt (95%-os CI: 57; 69) 1 év után, 54% volt (95%-os CI: 48; 60) 2 év után és 44% volt (95%-os CI: 38; 50) 3 év után.

A tumor méretében bekövetkezett medián változás az összevont elsődleges elemzési adatkészlet alapján 66%-os csökkenés volt.

Primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő betegek

Az adatlezárás időpontjában a 60, primer központi idegrendszeri tumorban szenvedő beteg közül 21 betegnél (35%) figyeltek meg terápiás választ: ebből 5 betegnél (8%) teljes terápiás válasz és 16 betegnél (27%) pedig részleges válasz volt jelen. További 24 betegnél (40%) stabil betegség volt jelen. 13 betegnél (22%) progresszív betegség volt megfigyelhető. Az adatlezárás időpontjában a kezelési időtartam tartománya 1,2 és 67,3 hónap között volt, és 60 beteg közül 20-nál még tartott a kezelés, ezek közül minden beteg poszt-progressziós kezelést kapott.

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A VITRAKVI kapszulával kezelt daganatos betegeknél a larotrektrinib az adag beadása után körülbelül 1 órával érte el csúcskoncentrációt (C_{max}) a plazmában. A felezési idő ($t_{1/2}$) dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 3 óra, és a dinamikus egyensúlyi állapotot 8 napon belül éri el 1,6-szeres szisztémás akkumuláció mellett. Felnőtteknél a napi kétszeri 100 mg-os ajánlott adag szedése mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a C_{max} számtani átlaga ($\pm$ szórás) 914 ± 445 ng/ml, míg a napi AUC 5410 ± 3813 ng×óra/ml volt. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib nem szubsztrátja sem az OATP1B1-nek, sem az OATP1B3-nak.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, illetve a CYP2D6 enzimét, és nem valószínű, hogy befolyásolná ezen CYP-enzimek szubsztrátjainak clearance-ét.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a larotrektrinib klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja a BCRP-, P-gp-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B3-, BSEP-, MATE1- és MATE2-K-transzportereket, és nem valószínű, hogy befolyásolná ezen transzporterek szubsztrátjainak clearance-ét.

Felszívódás

A VITRAKVI kapszula és belsőleges oldat formában kerül forgalomba.

100 mg-os egyszeri orális dózis bevitelét követően a larotrekthinib átlagos abszolút biohasznosulása 34% (tartomány: 32–37%) volt. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál a belsőleges oldat formában adott larotrekthinib AUC-értéke hasonló volt a kapszulához, a C_{max} 36%-kal volt magasabb a belsőleges oldat gyógyszerforma esetében.

Olyan egészséges vizsgálati alanyoknál, akiknek a VITRAKVI-t magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étkezést követően adták be, a larotrekthinib C_{max} -értéke körülbelül 35%-kal alacsonyabb, az AUC viszont változatlan volt a reggel, éhgyomor esetén mért C_{max} - és AUC-értékhez képest.

A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek hatása a larotrekthinibre

A larotrekthinib oldhatósága pH-függő. *In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy larotrekthinib a gastrointestinalis (GI) traktusra nézve releváns folyadékmennyiségekben teljes mértékben oldható a gyomor-bél-traktus teljes pH-tartományában. Ezért nem valószínű, hogy a larotrekthinibre hatással lennének a pH-t módosító szerek.

Eloszlás

A larotrekthinib átlagos eloszlási térfogata egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál 100 mg-os orális dózis bevétele után, egy iv. *microtracer* alkalmazása mellett 48 liter volt. A larotrekthinib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vitro* körülbelül 70% volt, és nem mutatott összefüggést a gyógyszer-koncentrációval. A vér/plazma koncentráció arány körülbelül 0,9 volt.

Biotranszformáció

A larotrekthinibet *in vitro* elsősorban a CYP3A4/5 enzim metabolizálta. Miután radioaktívan jelölt 100 mg-os egyszeri larotrekthinib-adagot adtak be, *per os* egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknak, –a változatlan larotrekthinib (19%) és a – hidroxipirrolidin-urea vegyületrész leválása után keletkező – O-glükuronid (26%) voltak a fő keringő radioaktív gyógyszerkomponensek.

Elimináció

Naponta kétszer 100 mg VITRAKVI-val kezelt daganatos betegeknél a larotrekthinib felezési ideje a plazmában körülbelül 3 óra volt. A larotrekthinib átlagos clearance-e (CL) 100 mg-os orális VITRAKVI-dózis és iv. *microtracer* együttes beadása után körülbelül 34 l/óra volt.

Kiválasztás

Miután radioaktívan jelölt 100 mg larotrekthinibet alkalmaztak, *per os* egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, a beadott radioaktivitás 58%-át nyerték vissza a székletből és 39%-át a vizeletből, továbbá ha a larotrekthinib 100 mg-os orális dózisát iv. *microtracer*-dózissal együtt adták be, a beadott radioaktivitás 35%-át nyerték vissza a székletből és 53%-át a vizeletből. Iv. *microtracer*-dózis beadása után a vizelettel változatlan formában kiválasztódott frakció 29% volt, ami azt jelzi, hogy a közvetlen renális exkréció a teljes clearance 29%-át teszi ki.

Linearitás/nonlinearitás

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál a larotrekthinib plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe (AUC) és maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) egy egyszeri dózis alkalmazását követően 400 mg-ig dózisarányos, 600 mg-tól 900 mg-ig pedig a dózisaránynál kissé magasabb volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A populáció farmakokinetikai elemzés alapján az expozíció ($C_{\max}$ és AUC) nagyobb volt a gyermek és serdülő betegeknél az ajánlott 100 mg/m², de maximum napi kétszer 100 mg dózis esetén, mint a felnőtteknél (18 év vagy afelett) a napi kétszer 100 mg dózis esetén (lásd 8. táblázat).

Csecsemőknél és kisgyermekknél (1 hónapos és 2 éves kor között) az ajánlott dózissal vonatkozó adatok korlátozottak (n = 46).

8. táblázat: Életkorcsoportonkénti expozíciós adatok ($C_{\max}$ és AUC^a) az ajánlott 100 mg/m², de maximum napi kétszer 100 mg adagban történő alkalmazás mellett

Korcsoport	n=438 ^b	x-szeres eltérés a 18 éves vagy annál idősebb betegekéhez viszonyítottn ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 – < 3 hónap	12	3,2	4,5
3 – < 6 hónap	4	3,0	3,2
6 – < 12 hónap	19	2,1	1,7
1 – < 2 év	11	1,6	1,1
2 – < 6 év	37	1,6	1,1
6 – < 12 év	38	1,3	1,2
12 – < 18 év	32	0,9	0,8
≥ 18 év	285	1,0	1,0

^a A plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi viszonyok között

^b Betegszám a 2024. szeptember 23-i adatzáras alapján

^c Az x-szeres eltérés a 18 éves vagy afeletti korosztállyal való összehasonlításból fakadó arányszám. Az 1-szeres eltérés jelentése: nincsen különbség.

A szimulációk szerint a 3 hónaposnál fiatalabb betegek napi kétszer 50 mg/m² dózissal történő kezelése során az expozíció mértéke hasonló, mint a 3 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, napi kétszer 100 mg/m² dózissal kezelt betegeké, – anélkül, hogy az expozíció mutatói ($C_{\max}$, AUC, C_{trough}) a 3 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegek szimulációs expozíciós szintjei alá csökkentek volna. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre a napi kétszer 50 mg/m² dózissal kezelt, 3 hónaposnál fiatalabb gyermek betegek vonatkozásában.

Idősek

A 65 év feletti betegek esetében a larotrektnib-expozícióban nincs klinikailag jelentős különbség a fiatalabb (65 év alatti) betegeknél megfigyeltékhez képest.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek enyhe (Child–Pugh A), közepesen súlyos (Child–Pugh B) és súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegek, valamint az egyes betegeknek megfelelő életkorú, testtömegindexű és nemű, de normális májműködésű egészséges felnőtt kontrollszemélyek bevonásával. Az összes vizsgálati alany a larotrektnib 100 mg-os egyszeri dózisát kapta. Az enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a larotrektnib AUC_{0-inf}-értékében növekvő súlyosság szerint 1,3-szeres, 2-szeres, illetve 3,2-szeres növekedés volt megfigyelhető a normál májműködésű vizsgálati alanyokhoz képest. A $C_{\max}$ -érték enyhe – növekvő súlyosság szerint 1,1-szeres, 1,1-szeres, illetve 1,5-szeres – emelkedését figyelték meg.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Farmakokinetikai vizsgálatot végeztek dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek, valamint az egyes betegeknek megfelelő életkorú, testtömegindexű és nemű, de normális veseműködésű egészséges felnőtt kontrollszemélyek bevonásával. Az összes vizsgálati alany a larotrektnib 100 mg-os egyszeri dózisát kapta. A vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a larotrektnib $C_{\max}$ - értékében 1,25-szoros és AUC_{0-inf}-értékében 1,46-szoros növekedés volt megfigyelhető a normál veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest.

Egyéb különleges populációk

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a larotrektinib szisztémás expozícióját a betegek neme és a rassz nem befolyásolja.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

A szisztémás toxicitást olyan vizsgálatokban értékelték, amelyekben patkányoknál és majmoknál naponta, szájon át alkalmazták a készítményt legfeljebb 3 hónapon át. Dóziskorlátozó bőrelváltozásokat csak patkányoknál észleltek, és főként ezek voltak felelősek a mortalitásért és a morbiditásért. Majmoknál nem tapasztaltak bőrelváltozásokat.

A gastrointestinalis toxicitás klinikai tünetei majmoknál dóziskorlátozóak voltak. Patkányoknál nagyfokú toxicitást (STD10) figyeltek meg az ajánlott klinikai adag mellett létrejövő humán AUC 1–2-szeresének megfelelő adagok alkalmazásakor. Majmoknál nem figyeltek meg lényeges szisztémás toxicitást az ajánlott klinikai adag mellett létrejövő humán AUC >10-szeresének megfelelő adagok alkalmazásakor.

Embriotoxicitás/teratogenitás

A vemhes patkányoknak és nyulaknak az organogenezis időszakában naponta adagolt larotrektinib nem fejtett ki teratogén, illetve embriotoxikus hatást, az anyaállatra nézve toxikus adagok mellett, amely az ajánlott klinikai adag alkalmazásakor létrejövő humán AUC 32-szeresének felelt meg patkányok, illetve 16-szorosának nyulak esetében. A larotrektinib mindkét fajban átjut a placentán.

Reprodukciós toxicitás

A larotrektinibbel nem végeztek fertilitási vizsgálatokat. Három hónapos toxicitási vizsgálatokban a larotrektinib nem idézett elő szövettani elváltozást a hím szaporítószervekben patkányoknál és majmoknál a legmagasabb vizsgált adagokban, amelyek az ajánlott klinikai dózis alkalmazásakor létrejövő humán AUC körülbelül 7-szeresének (hím patkány), illetve 10-szeresének (hím majom) felelnek meg. Ezenkívül a larotrektinib nem gyakorolt hatást a spermatogenezisre patkányoknál.

Egy patkányokkal végzett 1 hónapos, ismételt adagolású vizsgálatban a sárgatestek csökkent számát, anoestrus gyakoribb előfordulását, valamint a méh csökkent tömegét és méhatrófiát figyeltek meg. Ezek a hatások reverzibilisek voltak. A patkányokkal és majmokkal végzett 3 hónapos toxicitási vizsgálatok során az ajánlott klinikai dózis alkalmazásakor létrejövő humán AUC körülbelül 3-szorosának (nőstény patkány), illetve 17-szeresének (nőstény majom) megfelelő adagok mellett nem észleltek a nőstények szaporítószerveire gyakorolt hatásokat.

Fiatal patkányokat a születés utáni 7. és 70. nap között larotrektinibbel kezeltek. Elválasztás előtti (születés utáni 21. napot megelőző) mortalitást figyeltek meg nagydózisú, az ajánlott adag AUC-értéke 2,5-4-szeresének megfelelő kezelés során. Az ajánlott adag AUC-értékének 0,5-4-szeresét elérő kezelés esetén növekedési és idegrendszeri hatások jelentkeztek. A testtömeg-gyarapodás mértéke csökkent az elválasztás előtt álló nőstény és hím egyedeknél. Nőstényeknél az elválasztás után, az expozíció megszűnését követően a testtömeg-gyarapodás mértéke nőni kezdett, míg hímeknél az elválasztást követően sem szűnt meg a testtömeg-gyarapodás csökkenése. A növekedés visszamaradása a hím egyedeknél késleltetett pubertást okozott. Az idegrendszeri hatások (azaz a hátsó végtag eltérő funkcionalitása, illetve feltételezhetően a szemhéjak gyakoribb összezárása) részleges felépülésre utaltak. Nagydózisú kezelést követően, normális párosodás ellenére a vemhességi ráta csökkenéséről számoltak be.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a larotrekthinibbel.

A larotrekthinib bakteriális reverz mutációs (Ames-) tesztekben, valamint *in vitro* emlős mutagenézis tesztekben nem bizonyult mutagénnek. A larotrekthinib *in vivo* egér-mikronukleusz-tesztben az 500 mg/ttkg-os még tolerálható maximális dózis mellett negatív eredményt adott.

Biztonságossági farmakológia

A larotrekthinib biztonságossági farmakológiai értékelését több *in vitro* és *in vivo* vizsgálat keretében végezték el, amelyekben a cardiovascularis rendszerre, a központi idegrendszerre, a légzőrendszerre, valamint a gastrointestinalis rendszerre gyakorolt hatásokat mérték fel különféle fajokban. A larotrekthinib telemetriás módszerrel vizsgált majmoknál a humán terápiás expozíció körülbelül 6-szorosának megfelelő expozíció (C_{max}) mellett nem gyakorolt káros hatást a hemodinamikai paraméterekre és az EKG-intervallumokra. A larotrekthinib kifejlett állatoknál (patkány, egér, makákó) a humán expozíció legalább 7-szeresének megfelelő expozíció mellett nem idézett elő neurológiai, illetve viselkedésbeli eltéréseket. Patkánynál a larotrekthinib a humán terápiás expozíció legalább 8-szorosának megfelelő expozíció (C_{max}) mellett nem fejtett ki légzőrendszeri hatást. Patkányoknál a larotrekthinib lerövidítette a bélben a tranzitidőt, és fokozta a gyomorszekréciót és -aciditást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tisztított víz
Hidroxi-propil-betadex 0,69
Szukralóz (E 955)
Nátrium-citrát (E 331)
Nátrium-benzoát (E 211)
Földieper-aroma
Cítromsav (E 330)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az első felbontás után: 10 nap
Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Borostyánsárga színű (III-as típusú) üvegből készült, gyermekbiztos, polipropilén (PP) csavaros kupakkal ellátott üveg.

2 db 50 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Használati útmutató

Szájfecskendő:

- Használjon megfelelő, CE jelzéssel ellátott szájfecskendőt, valamint szükség esetén üvegadaptert (28 mm-es átmérővel).
- 1 ml-nél kisebb térfogatokhoz használjon 1 ml-es szájfecskendőt 0,1 ml-es beosztással.
- 1 ml-es vagy annál nagyobb térfogatokhoz használjon 5 ml-es szájfecskendőt 0,2 ml-es beosztással.
- Nyissa fel az üveget: nyomja le az üveg kupakját, és forgassa el az óramutató járásával ellentétes irányba.
- Helyezze az üvegadaptert az üveg nyakába, és győződjön meg róla, hogy megfelelően rögzül.
- Vegye elő a szájfecskendőt, és győződjön meg róla, hogy a dugattyúja teljesen be van tolva. Helyezze a szájfecskendőt az adapter nyílásába. Fordítsa fejjel lefelé az üveget.
- A dugattyút lefelé húzva töltse fel a fecskendőt kis mennyiségű oldattal, majd nyomja felfelé a dugattyút, hogy a fecskendőben esetlegesen jelenlévő nagy buborékok távozzanak.
- Húzza lefelé a dugattyút addig a jelzésig, amely megfelel a ml-ben előírt adagnak.
- Forgassa az üveget a helyes irányba felfelé, és vegye ki az adaptert a szájfecskendőből.
- Lassan nyomja be a dugattyút, az orca belső felületére irányítva a folyadékot, hogy természetesen le lehessen nyelni.
- Zárja vissza az üveget az eredeti kupakjával (az adaptert hagyja a helyén).

Nasogastricus tápszonda

- Használjon megfelelő nasogastricus tápszondát. A tápszonda külső átmérőjét a beteg sajátosságai alapján kell megválasztani. A jellemző tápszonda átmérőket, hosszúságokat és származtatott feltöltő térfogatokat a 9. táblázat tartalmazza.
- A táplálást le kell állítani, és a szondát legalább 10 ml vízzel át kell öblíteni. Megjegyzés: a kivételeket: újszülöttek és folyadékmegszorítást igénylő betegek, lásd a következő alponthan.
- A VITRAKVI-t egy megfelelő fecskendővel a nasogastricus tápszondába kell adagolni. A tápszondát újabb 10 ml vízzel át kell öblíteni a VITRAKVI bejuttatásának biztosítása, valamint a tápszonda tisztítása érdekében. Újszülöttek és folyadékmegszorítást igénylő gyermekek esetében 0,5-1 ml minimális térfogatú folyadék-öblítésre vagy levegővel végzett tisztításra lehet szükség a VITRAKVI bejuttatásához.
- Kezdje újra a táplálást.

9. táblázat: Ajánlott tápszondaméretek korcsoportonként

Beteg	Tápszonda átmérője normál szondatáplálékhoz	Tápszonda átmérője nagy sűrűségű szondatáplálékhoz	Tápszonda hossza (cm)	Tápszonda feltöltő térfogata (ml)
Újszülött	4-5 Fr	6 Fr	40-50	0,25-0,5
Gyermek	6 Fr	8 Fr	50-80	0,7-1,4
Felnőtt	8 Fr	10 Fr	80-120	1,4-4,2

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml belsőleges oldat

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. szeptember 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ ELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A larotrektinib gyermekgyógyászati betegek fejlődésére gyakorolt hatásának, különös tekintettel az idegrendszer fejlődésére, azon belül is a kognitív funkciókra, valamint a vegyület hosszú távú toxicitásának további vizsgálata érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a LOXO-TRK-15003 (SCOUT) vizsgálat végleges klinikai vizsgálati jelentését, beleértve az 5 -éves utánkövetési adatokat.	2027. március 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula
larotreklinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg larotreklinibnek megfelelő larotreklinib-szulfátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Egészben nyelje le!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VITRAKVI 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula
larotreklinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg larotreklinibnek megfelelő larotreklinib-szulfátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egészen nyelje le!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 100 mg kemény kapszula
larotreklinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg larotreklinibnek megfelelő larotreklinib-szulfátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Egészben nyelje le!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VITRAKVI 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

VITRAKVI 100 mg kemény kapszula
larotreklinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg larotreklinibnek megfelelő larotreklinib-szulfátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egészen nyelje le!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 20 mg/ml belsőleges oldat
larotrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg larotrektinibnek megfelelő larotrektinib-szulfátot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: E 211. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 x 50 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás után 10 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VITRAKVI 20 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

VITRAKVI 20 mg/ml belsőleges oldat
larotrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg larotrektinibnek megfelelő larotrektinib-szulfátot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: E 211. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás után 10 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1385/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

VITRAKVI 25 mg kemény kapszula VITRAKVI 100 mg kemény kapszula larotrekthinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a betegtájékoztató úgy van megfogalmazva, mintha a gyógyszert szedő személy olvasná. Ha gyermekének adja ezt a gyógyszert, az „Ön” helyett „az Ön gyermeke” értendő.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VITRAKVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VITRAKVI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a VITRAKVI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VITRAKVI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VITRAKVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen betegségek esetén alkalmazható a VITRAKVI?

A VITRAKVI hatóanyaga a larotrekthinib.

Felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél olyan, a szervezetben számos különböző helyen előforduló, tömör szerkezetű (szolid) tumorok (daganatos betegségek) kezelésére szolgál, amelyeket a neurotrop tirozin-receptor-kináz (*NTRK*) génben bekövetkező változások okoznak.

A VITRAKVI-t csak akkor alkalmazzák, amikor

- a daganatok előrehaladtak, vagy a szervezet más részeire is áttértek, illetve a daganat eltávolítását célzó műtét valószínűleg súlyos szövődeményeket okozna és
- kielégítő kezelési lehetőségek nem állnak rendelkezésre.

Mielőtt VITRAKVI-t adnának Önnek, a kezelőorvosa elvéggez egy vizsgálatot, hogy ellenőrizze, kimutatható-e Önnek az elváltozás az *NTRK*-génben.

Hogyan hat a VITRAKVI?

Azoknál a betegeknél, akiknek a daganatát a megváltozott *NTRK*-gén okozza, a génben fellépő változások hatására a szervezet egy abnormális fehérjét, az úgynevezett TRK fúziós fehérjét termel, mely szabályozatlan sejtnövekedést és daganatot okozhat. A VITRAKVI gátolja a TRK fúziós fehérje működését, és ezáltal lelassíthatja vagy megállíthatja a daganat növekedését. A daganat méretének csökkenését is elősegítheti.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan hat a VITRAKVI, vagy miért írták fel Önnek, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

2. Tudnivalók a VITRAKVI szedése előtt

Ne szedje a VITRAKVI-t

- ha allergiás a larotrektribre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Vizsgálatok és ellenőrzések

A VITRAKVI növelheti a glutamát-piruvát-transzamináz, GPT- (ALAT) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT- (ASAT) nevű májenzimek, valamint a bilirubin mennyiségét az Ön vérében. Kezelőorvosa a kezelés előtt és alatt vérvizsgálatokat fog végezteni, hogy ellenőrizze a GPT- (ALAT), a GOT- (ASAT), és a bilirubin szintjét, valamint az Ön májműködését.

Egyéb gyógyszerek és a VITRAKVI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a VITRAKVI hatását, illetve a VITRAKVI is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Különösen fontos, hogy szójon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- a gombás vagy bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek: itakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin;
- a ketokonazol nevű, Cushing-kór kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek: atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, rifabutin, efavirenz;
- a nefazodon nevű, depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer;
- az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek: fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál;
- a közönséges orbáncfű nevű, depresszió kezelésére szolgáló növényi gyógyszer;
- a rifampicin nevű, gümőkór (tuberkulózis) kezelésére szolgáló gyógyszer;
- az alfentanil nevű erős fájdalomcsillapító gyógyszer;
- a szervátültetést követően a szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazott gyógyszerek: ciklosporin, szirolimusz, takrolimus;
- a kinidin nevű, szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a dihidro-ergotamin és ergotamin nevű, migrén kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- a fentanil nevű, tartós fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a pimozyd nevű, akaratlan mozgások vagy hangadások kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a dohányzástól való leszokást segítő, bupropion nevű gyógyszer;
- a repaglinid és tolbutamid nevű vércukor csökkentő gyógyszerek;
- a warfarin nevű vérárvadásgátló gyógyszer;
- az omeprazol nevű gyomorsavcsökkentő gyógyszer;
- a valsartán nevű, magasvérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a koleszterinszint-csökkentő gyógyszer-csoport: sztatinok;
- a fogamzásgátlásra szolgáló hormonális készítmények, lásd „Fogamzásgátlás nőknek és férfiaknak” lentebb.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az étel és az ital hatása a VITRAKVI-ra

A VITRAKVI szedése alatt ne egyen grépfrútot, illetve ne igyon grépfrútlevet, mert ezek növelhetik a VITRAKVI mennyiségét a szervezetben.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tilos alkalmaznia a VITRAKVI-t terhesség alatt, mert a VITRAKVI magzatra gyakorolt hatása nem ismert.

Szoptatás

A gyógyszer szedése alatt és az utolsó adag bevitelét követő 3 napon át ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a VITRAKVI átjut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás nőknek és férfiaknak

A terhességet el kell kerülnie a gyógyszer szedésének ideje alatt.

Ha Ön fogamzóképes, kezelőorvosának terhességi tesztet kell végeztetnie a kezelés megkezdése előtt.

Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazása után még legalább egy hónapon át,

- ha Ön fogamzóképes. Ha hormonális fogamzógaatló gyógyszert használ, Önnek még ún. barrier-módszert is kell alkalmaznia, például óvszert.
- ha Önnek olyan női partnerrel van szexuális kapcsolata, aki fogamzóképes.

Az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátló módszert illetően kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VITRAKVI szédülést vagy fáradtságot okozhat. Amennyiben ilyent tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

3. Hogyan kell szedni a VITRAKVI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

Felnőttek (18 éves kortól)

- A VITRAKVI ajánlott adagja 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer.
- Kezelőorvosa ellenőrizni és szükség szerint módosítani fogja az adagot.

Gyermekek és serdülők

- Gyermekke kezelőorvosa meghatározza az Ön gyermeke számára megfelelő adagot a testmagassága és a testtömege alapján.
- A maximális ajánlott adag 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer.
- Gyermekke kezelőorvosa ellenőrizni és szükség szerint módosítani fogja az adagot.

Azoknak a betegeknek, akik a kapszulát nem tudják lenyelni, a VITRAKVI belsőleges oldat formájában áll rendelkezésre.

Hogyan kell bevenni ezt a gyógyszert?

- A VITRAKVI bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.
- A gyógyszer szedése alatt ne egyen grépfrútot, illetve ne igyon grépfrútlevet.
- A VITRAKVI kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Ne nyissa fel, rágja szét vagy törje össze a kapszulát, mert nagyon keserű az íze.

Ha az előírtnál több VITRAKVI-t vett be

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha kihagyta a VITRAKVI egy adagját

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, vagy ha hányt a gyógyszer bevétele után. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a VITRAKVI szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélné. Fontos, hogy addig szedje a VITRAKVI-t, amíg kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha nem tudja bevenni a gyógyszert a kezelőorvosa előírása szerint, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha a következő **súlyos mellékhatások** bármelyikét tapasztalja:

- szédülés (nagyon gyakori mellékhatás, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet), bizsergő érzés, zsibbadás vagy égő érzés a kezekben, lábakban, járászavar (gyakori mellékhatás, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Ezek **idegrendszeri problémák** tünetei lehetnek.

Kezelőorvosa az adag csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése, illetve leállítása mellett dönthet.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 -et érinthet):

- sápadtság és szívdobogás-érzés, melyek az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) tünetei lehetnek;
- influenzaszerű tünetek, beleértve a lázat, amelyek az alacsony fehérvérsejt-számra utalhatnak (csökkent neutrofilszám=neutropenia, csökkent fehérvérsejtszám=leukopenia);
- hányinger vagy hányás;
- hasmenés;
- székrekedés;
- izomfájdalom (mialgia);
- fáradtságérzés (kimerültség);
- májenzim-szint növekedés a vérképben;
- testtömegnövekedés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 -et érinthet):

- könnyebben alakulhat ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, amelyek a vérlemezkék csökkent számának lehetnek a tünetei (trombocitopénia);
- az ízérzés megváltozása (diszgeuzia);
- izomgyengeség;
- az „alkalikus foszfatáz” enzim magasabb szintje a vérképben (gyermekeknél nagyon gyakori).

Nem ismert (nem ismert, milyen gyakran fordul elő)

- a következő tünetek közül többet is tapasztalhat egyszerre: fáradtság, fájdalom a has jobb felső részében, étvágytalanság, hányinger vagy hányás, a bőr vagy szemfehérje sárgára színeződése („sárgaság”), könnyebben kialakuló véraláfutások vagy vérzések, és sötét színű vizelet. Ezek májproblémára utaló tünetek lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VITRAKVI-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a kapszulák sérülését észleli.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VITRAKVI?

A készítmény hatóanyaga a larotrekthinib.

A VITRAKVI 25 mg kapszula 25 mg larotrekthinibet tartalmaz kapszulánként (szulfát formájában).

A VITRAKVI 100 mg kapszula 100 mg larotrekthinibet tartalmaz kapszulánként (szulfát formájában).

Egyéb összetevők:

Kapszulahéj:

- Zselatin
- Titán-dioxid (E 171)

Jelölőfesték:

- Sellak (fehérített, viaszmentes)
- Indigókármin alumínium lakk (E 132)
- Titán-dioxid (E 171)
- Propilén-glikol (E 1520)
- Dimetikon 1000

Milyen a VITRAKVI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A VITRAKVI 25 mg fehér, átlátszatlan (18 mm hosszúságú × 6 mm szélességű) kemény zselatinkapszula formájában kerül forgalomba, melynek kapszulatestén kék színnel BAYER kereszt és „25 mg” felirat látható.
- A VITRAKVI 100 mg fehér, átlátszatlan (22 mm hosszúságú × 7 mm szélességű) kemény zselatinkapszula formájában kerül forgalomba, melynek kapszulatestén kék színnel BAYER kereszt és „100 mg” felirat látható.

56 db kemény kapszulát tartalmaz gyermekbiztos, műanyag tartályban és dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

VITRAKVI 20 mg/ml felsőleges oldat larotreklinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a betegtájékoztató úgy van megfogalmazva, mintha a gyógyszert alkalmazó személy olvasná. Ha gyermekének adja ezt a gyógyszert, az „Ön” helyett „az Ön gyermeke” értendő.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VITRAKVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VITRAKVI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a VITRAKVI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VITRAKVI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VITRAKVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen betegségek esetén alkalmazható a VITRAKVI?

A VITRAKVI hatóanyaga a larotreklinib.

Felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél olyan, a szervezetben számos különböző helyen előforduló, tömör szerkezetű (szolid) tumorok (daganatos betegségek) kezelésére szolgál, amelyeket a neurotrop tirozin-receptor-kináz (*NTRK*) génben bekövetkező változások okoznak.

A VITRAKVI-t csak akkor alkalmazzák, amikor

- a daganatok előrehaladtak, vagy a szervezet más részeire is áttértek, illetve a daganat eltávolítását célzó műtét valószínűleg súlyos szövődeményeket okozna és
- kielégítő kezelési lehetőségek nem állnak rendelkezésre.

Mielőtt VITRAKVI-t adnának Önnek, a kezelőorvosa elvéggez egy vizsgálatot, hogy ellenőrizze, kimutatható-e Önél az elváltozás az *NTRK*-génben.

Hogyan hat a VITRAKVI?

Azoknál a betegeknek, akiknek a daganatát a megváltozott *NTRK*-gén okozza, a génben fellépő változások hatására a szervezet egy abnormális fehérjét, az úgynevezett TRK fúziós fehérjét termel, mely szabályozatlan sejtnövekedést és daganatot okozhat. A VITRAKVI gátolja a TRK fúziós fehérje működését, és ezáltal lelassíthatja vagy megállíthatja a daganat növekedését. A daganat méretének csökkenését is elősegítheti.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan hat a VITRAKVI, vagy miért írták fel Önnek, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

2. Tudnivalók a VITRAKVI alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a VITRAKVI-t

- ha allergiás a larotretinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Vizsgálatok és ellenőrzések

A VITRAKVI növelheti a glutamát-piruvát-transzamináz, GPT- (ALAT) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT- (ASAT) nevű májenzimek, valamint a bilirubin mennyiségét az Ön vérében. Kezelőorvosa a kezelés előtt és alatt vérvizsgálatokat fog végezteni, hogy ellenőrizze a GPT- (ALAT), a GOT- (ASAT) és a bilirubin szintjét, valamint az Ön májműködését.

Egyéb gyógyszerek és a VITRAKVI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a VITRAKVI hatását, illetve a VITRAKVI is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Különösen fontos, hogy szójjon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- a gombás vagy bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek: itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, troleandomicin;
- a ketokonazol nevű, Cushing-kór kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek: atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, rifabutin, efavirenz;
- a nefazodon nevű, depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer;
- az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek: fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál;
- a közönséges orbáncfű nevű, depresszió kezelésére szolgáló növényi gyógyszer;
- a rifampicin nevű, gümőkór (tuberkulózis) kezelésére szolgáló gyógyszer;
- az alfentanil nevű erős fájdalomcsillapító gyógyszer;
- a szervátültetést követően a szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazott gyógyszerek: ciklosporin, sirolimus, takrolimus;
- a kinidin nevű, szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a dihidro-ergotamin és ergotamin nevű, migrén kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- a fentanil nevű, tartós fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a pimoizid nevű, akaratlan mozgások vagy hangadások kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a dohányzásról való leszokást segítő, bupropion nevű gyógyszer;
- a repaglinid és tolbutamid nevű vércukor csökkentő gyógyszerek;
- a warfarin nevű véralvadásgátló gyógyszer;
- az omeprazol nevű gyomorsavcsökkentő gyógyszer;
- a valsartán nevű, magasvérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer;
- a koleszterinszint-csökkentő gyógyszer-csoport: sztatinok;
- a fogamzásgátlásra szolgáló hormonális készítmények, lásd „Fogamzásgátlás nőknek és férfiaknak” lentebb.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az étel és az ital hatása a VITRAKVI-ra

A VITRAKVI alkalmazása alatt ne egyen grépfrútot, illetve ne igyon grépfrútlevet, mert növelheti a VITRAKVI mennyiségét a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tilos alkalmaznia a VITRAKVI-t terhesség alatt, mert a VITRAKVI magzatra gyakorolt hatása nem ismert.

Szoptatás

A gyógyszer alkalmazása alatt és az utolsó adag bevitelét követő 3 napon át ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a VITRAKVI átjut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás nőknek és férfiaknak

A terhességet el kell kerülnie a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt.

Ha Ön fogamzóképes, kezelőorvosának terhességi tesztet kell végeznie a kezelés megkezdése előtt.

Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a VITRAKVI-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazása után még legalább egy hónapon át,

- ha Ön fogamzóképes. Ha hormonális fogamzásgátló gyógyszert használ, Önnek még ún. barrier-módszert is kell alkalmaznia, például óvszert.
- ha Önnek olyan női partnerrel van szexuális kapcsolata, aki fogamzóképes.

Az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátló módszert illetően kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VITRAKVI szédülést vagy fáradtságot okozhat. Amennyiben ilyent tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

A VITRAKVI a következőket tartalmazza:

- 2 mg nátrium-benzoát 1 ml oldatban
- kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátrium 5 ml-ben, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a VITRAKVI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell bevenni a gyógyszerből?

Felnőttek (18 éves kortól)

- A VITRAKVI ajánlott adagja 100 mg (5 ml) naponta kétszer.
- Kezelőorvosa ellenőrizni és szükség szerint módosítani fogja az adagot.

Gyermekek és serdülők

- Gyermeke kezelőorvosa meghatározza az Ön gyermeke számára megfelelő adagot a testmagassága és testtömege alapján.
- A VITRAKVI maximálisan ajánlott adagja 100 mg (5 ml) naponta kétszer.
- Gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni és szükség szerint módosítani fogja az adagot.

Hogyan kell bevenni ezt a gyógyszert?

- A VITRAKVI bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.
- A gyógyszer alkalmazása alatt ne egyen grépfrútot, illetve ne igyon grépfrútlevet.
- A gyógyszer mellé szüksége lesz egy (28 mm átmérőjű) üvegadapterre és egy olyan fecskendőre, amely alkalmazható gyógyszerek szájon át történő beadására. 1 ml-nél kisebb térfogatokhoz használjon 1 ml-es szájfecskendőt 0,1 ml-es beosztással. 1 ml-es vagy annál nagyobb térfogatokhoz használjon 5 ml-es szájfecskendőt 0,2 ml-es beosztással.
- Az üveg felnyitásához nyomja le az üveg kupakját, és forgassa el az óramutató járásával ellentétes irányba.

- Helyezze az üvegadaptert az üveg nyakába, és győződjön meg róla, hogy az ott megfelelően rögzült.
- Tolja be a dugattyút teljesen a fecskendőbe, majd helyezze a fecskendőt az adapter nyílásába. Fordítsa fejjel lefelé az üveget.
- A dugattyút lefelé húzva tölts fel a fecskendőt kis mennyiségű oldattal, majd nyomja felfelé a dugattyút, hogy a fecskendőben esetlegesen jelenlévő nagy buborékok távozzanak.
- Húzza lefelé a dugattyút addig a jelzésig, amely megfelel a kezelőorvosa által ml-ben előírt adagnak.
- Forgassa az üveget a helyes irányba felfelé, és vegye ki az adaptert a fecskendőből.
- Tegye a szájába a fecskendőt, a fecskendőt tartsa az orcája belső része felé tartva – ez segíteni fog természetes módon lenyelni a gyógyszert -, és lassan nyomja ütközésig a dugattyút.
- Tegye rá az üvegre a kupakját, és szorosan zárja le az üveget. Az adaptert hagyja az üvegben.

Szükség esetén a VITRAKVI beadható orrszondán vagy a gyomorba vezetett tápszondán keresztül is. Ennek részleteiről kérdezze kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több VITRAKVI-t vett be

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha kihagyta a VITRAKVI egy adagját

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, vagy ha hányt a gyógyszer bevétele után. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a VITRAKVI alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélné. Fontos, hogy addig alkalmazza a VITRAKVI-t, amíg kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha nem tudja bevenni a gyógyszert a kezelőorvosa előírása szerint, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal kezelőorvosához kell fordulnia, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- szédülés (nagyon gyakori mellékhatás, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet), bizsergő érzés, zsibbadás vagy égő érzés a kezekben, lábakban, járászavar (gyakori mellékhatás, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Ezek **idegrendszeri problémák** tünetei lehetnek.

Kezelőorvosa az adag csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése, illetve leállítása mellett dönthet.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 -et érinthet):

- sápadtság és szívdobogás-érzés, melyek az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) tünetei lehetnek;
- influenzaszerű tünetek, beleértve a lázat, amelyek az alacsony fehérvérsejt-számra utalhatnak (csökkent neutrofilszám = neutropenia, csökkent fehérvérsejtszám = leukopenia);
- hányinger vagy hányás;
- hasmenés;
- székrekedés;
- izomfájdalom (mialgia);
- fáradtságérzés (kimerültség);
- májenzim-szint növekedés a vérképben;
- testtömegnövekedés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 -et érinthet):

- könnyebben alakulhat ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, amelyek a vérlemezék csökkent számának lehetnek a tünetei (trombocitopénia);
- az ízérzés megváltozása (diszgeuzia);
- izomgyengeség;
- az „alkalikus foszfatáz” enzim magasabb szintje a vérképben (gyermekeknél nagyon gyakori).

Nem ismert (nem ismert, milyen gyakran fordul elő)

- a következő tünetek közül többet is tapasztalhat egyszerre: fáradtság, fájdalom a has jobb felső részében, étvágytalanság, hányinger vagy hányás, a bőr vagy a szemfehérje sárgára színeződése („sárgaság”), könnyebben kialakuló véraláfutások vagy vérzések, és sötét színű vizelet. Ezek májproblémára utaló tünetek lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VITRAKVI-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- Az üveg felnyitása után a gyógyszert a felbontástól számított 10 napon belül fel kell használni.
- Ne vegye be a gyógyszert, ha az üvegen vagy az üveg csavaros kupakján sérülés vagy szivárgás nyomai láthatók.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VITRAKVI?

A készítmény hatóanyaga a larotrektinib.

A belsőleges oldat 20 mg larotrektinibet tartalmaz milliliterenként (szulfát formában).

Egyéb összetevők:

- Tisztított víz
- Hidroxipropilbetadex 0,69
- Szukralóz (E 955)
- Nátrium-citrát (E 331)
- Nátrium-benzoát (E 211)
- Földieper aroma
- Citromsav (E 330)

A további információkat lásd a 2. pontban: „A VITRAKVI a következőket tartalmazza”.

Milyen a VITRAKVI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A VITRAKVI színtelen, sárga vagy narancssárga, vagy piros, esetleg barnás színű belsőleges oldat.

2 db 50 ml belsőleges oldatot tartalmazó, gyermekbiztos üveg dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.