

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės
VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra larotrektrinibo sulfato, atitinkančio 25 mg larotrektrinibo (*larotrectinibum*).

VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra larotrektrinibo sulfato, atitinkančio 100 mg larotrektrinibo (*larotrectinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės

Balta matinė kietoji želatininė kapsulė, 2 dydžio (18 mm ilgio × 6 mm pločio), su mėlynais „BAYER“ kryžiaus ir „25 mg“ atspaudais ant kapsulės korpuso.

VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės

Balta matinė kietoji želatininė kapsulė, 0 dydžio (22 mm ilgio × 7 mm pločio), su mėlynais „BAYER“ kryžiaus ir „100 mg“ atspaudais ant kapsulės korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VITRAKVI monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems yra solidinių navikų, turinčių sulietą neurotrofinės tirozino receptorių kinazės (*NTRK*) geną,

- kai liga yra vietiškai išplitusi, metastazavusi arba manoma, kad chirurginė rezekcija pablogins būklę ir
- kai nėra kitų tinkamų gydymo variantų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VITRAKVI turi pradėti gydytojai, turintys vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI reikia validuotu testu patikrinti, ar naviko mėginyje yra sulietas *NTRK* genas.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 100 mg larotrektrinibo du kartus per parą, kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Vaikų populiacija

Pacientams vaikams dozės parenkamos pagal kūno paviršiaus plotą (KPP). Rekomenduojama dozė pacientams vaikams yra 100 mg/m² larotrektrinibo du kartus per parą (viena dozė neturi viršyti 100 mg), kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus dozę, pacientui negalima vienu metu vartoti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę. Pacientai turi vartoti kitą dozę kitą kartą pagal gydymo režimą. Jeigu po dozės vartojimo pacientas vemia, negalima vartoti papildomos dozės norint kompensuoti išvemtą dozę.

Dozės koregavimas

Visų 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju dozės koreguoti nereikia, nors patartina atidžiai stebėti, ar nestiprėja toksinis poveikis.

Visų 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, nesusijusių su kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimais nuo normos, atveju:

- VITRAKVI vartojimą reikia sustabdyti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki pradinio lygio arba iki 1 laipsnio. Jei nepageidaujama reakcija praėjo per 4 savaites, toliau skirti kitą koreguotą dozę.
- Jei nepageidaujama reakcija nepraėjo per 4 savaites, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės koregavimas	Suaugusieji ir pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas ne mažesnis kaip 1,0 m²	Pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip 1,0 m²
Pirmasis	po 75 mg du kartus per parą	po 75 mg/m ² du kartus per parą
Antrasis	po 50 mg du kartus per parą	po 50 mg/m ² du kartus per parą
Trečiasis	po 100 mg vieną kartą per parą	po 25 mg/m ² du kartus per parą ^a

^a Pacientams vaikams, vartojantiems 25 mg/m² du kartus per parą, šią dozę reikia toliau vartoti net ir tuo atveju, kai gydymo metu kūno paviršiaus plotas tampa didesnis nei 1,0 m². Po trečiojo dozės koregavimo didžiausia dozė turi būti 25 mg/m² du kartus per parą.

Pacientams, kurie netoleruoja VITRAKVI po trijų dozės koregavimų, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas dozės koregavimas esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos gydymo VITRAKVI metu pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas ir gydymas, esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos

Laboratoriniai rodikliai	Rekomenduojamos priemonės
2 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 3 \times \text{VNR}$ ir $\leq 5 \times \text{VNR}$)	- Pastebėję 2 laipsnio toksiinį poveikį, dažnai atlikite nuoseklius laboratorinius vertinimus, iki kol jis praeis, siekdami nustatyti, ar reikia sustabdyti vaistinio preparato vartojimą arba sumažinti dozę.
3 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 5 \times \text{VNR}$ ir $\leq 20 \times \text{VNR}$) arba 4 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 20 \times \text{VNR}$), bilirubinas $\leq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Jei nepageidaujama reakcija nepraeina, visiškai nutraukite gydymą. - Jei nepageidaujamos reakcijos praeina, toliau skirkite kitą koreguotą dozę. Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Visiškai nutraukite gydymą, jei vėl pradėjus gydymą ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėja iki 4 laipsnio.
ALT ir (arba) AST $\geq 3 \times \text{VNR}$ bilirubinas $\geq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą ir dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. - Apsvarstykite galimybę visiškai nutraukti gydymą. - Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Jei gydymas tęsiamas, toliau skirkite kitą mažesnę dozę. Tęsiant gydymą reikia dažnai stebėti kepenų funkciją. - Jei tęsiant gydymą vėl pasireiškė nepageidaujama reakcija, gydymą visiškai nutraukite.

ALT alaninaminotransferazė
AST aspartataminotransferazė
VNR viršutinė normos riba

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) arba sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (*Child-Pugh A*), dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Jei būtinas vartojimas kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Nutraukus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus laikotarpiui, atitinkančiam 3-5 pusinės eliminacijos laikus, reikia toliau skirti VITRAKVI dozę, vartotą prieš pradedant gydymą CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

VITRAKVI skirtas vartoti per burną.

VITRAKVI tiekiamas kapsulės arba geriamojo tirpalo formomis, kurioms būdingas lygiavertis biologinis prieinamumas ir juos galima vartoti pakaitomis.

Pacientams reikia nurodyti praryti visą kapsulę užgeriant stikline vandens. Dėl kartaus skonio kapsulės nereikėtų atidaryti, kramtyti arba traiškyti.

Kapsules galima vartoti su maistu arba atskirai, bet jų negalima vartoti kartu su greipfrutais arba greipfrutų sultimis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Efektyvumas pagal naviko tipą

VITRAKVI nauda nustatyta atliekant vienos grupės tyrimus, apimančius nedidelę pacientų, kurių navikai turi sulietus *NTRK* genus, grupę. Palankus VITRAKVI poveikis buvo nustatytas remiantis bendru atsako dažniu ir atsako trukme ribotam skaičiui navikų tipų. Poveikis gali būti kiekybiškai skirtingas priklausomai nuo naviko tipo, taip pat nuo kartu esančių genetinių pokyčių (žr. 5.1 skyrių). Dėl šių priežasčių VITRAKVI reikia vartoti tik jei nėra kitų kliniškai naudingų gydymo variantų arba kai tokie gydymo variantai jau išnaudoti (t. y. nėra kitų tinkamų gydymo variantų).

Neurologinės reakcijos

Larotreklinibu gydomiems pacientams nustatyta neurologinių reakcijų, įskaitant galvos svaigimą, sutrikusią eiseną ir paresteziją (žr. 4.8 skyrių). Dauguma neurologinių reakcijų prasidėjo per pirmuosius tris gydymo mėnesius. Reikia apsvarstyti, ar sustabdyti VITRAKVI vartojimą, sumažinti dozę arba jį nutraukti, atsižvelgiant į šių simptomų sunkumą ir užsitęsimą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems larotreklinibu, nustatyta kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimų nuo normos, įskaitant ALT, AST, šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų ALT ir AST aktyvumas padidėjo per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Suaugusiems pacientams nustatyti toksinio poveikio kepenims atvejai su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2x$ VNR bilirubino padidėjimu. Pacientams, kuriems padidėja kepenų transaminazių aktyvumas, koreguokite dozę, sustabdykite arba visiškai nutraukite VITRAKVI vartojimą, atsižvelgdami į sunkumo laipsnį (žr. 4.2 skyrių).

Reikia stebėti kepenų funkciją, įskaitant ALT, AST, ŠF ir bilirubiną, prieš pirmąją dozę, tada kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį, vėliau kas mėnesį kitus 6 gydymo mėnesius, o po to periodiškai gydymo metu. Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia tirti dažniau (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A4/P-gp induktoriais

Dėl sumažėjusios ekspozicijos rizikos reikia vengti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp induktorių vartojimo kartu su VITRAKVI (žr. 4.5 skyrių).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą VITRAKVI vartojimo metu ir ne trumpiau kaip vieną mėnesį po gydymo sustabdymo (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaikančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis larotrektrinibui

CYP3A, P-gp ir BCRP inhibitorių poveikis larotrektrinibui

Larotrektrinibas yra citochromo P450 (CYP) 3A, P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, P-gp ir BCRP inhibitoriais (pvz., atazanaviru, klaritromicinu, indinaviru, itakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, troleandomicinu, vorikonazolu arba greipfrutais), gali padidėti larotrektrinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 skyrių).

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 7 paras kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 200 mg itakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus ir P-gp bei BCRP inhibitoriaus) doze kartą per parą, larotrektrinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 2,8 kartų ir 4,3 kartų.

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad kartu pavartojus vieną 100 mg VITRAKVI dozę su viena 600 mg rifampicino (P-gp bei BCRP inhibitoriaus), larotrektrinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,8 kartų ir 1,7 kartų.

CYP3A ir P-gp induktorių poveikis larotrektrinibui

Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais ir stipriais P-gp induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu arba paprastąja jonažole), gali sumažėti larotrektrinibo koncentracija plazmoje, todėl to reikia vengti (žr. 4.4 skyrių). Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 11 parų kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A ir P-gp induktoriaus) doze vieną kartą per parą, larotrektrinibo C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 71 % ir 81 %. Klinikinių duomenų apie vidutinio stiprumo induktorius nėra, tačiau tikėtinas larotrektrinibo ekspozicijos sumažėjimas.

Larotrektrinibo poveikis kitoms medžiagoms

Larotrektrinibo poveikis CYP3A substratams

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant VITRAKVI (100 mg du kartus per parą 10 parų), geriamojo midazolamo C_{max} ir AUC padidėjo 1,7 karto, palyginti su vien midazolamu; tai rodo, kad larotrektrinibas yra silpnas CYP3A inhibitorius.

VITRAKVI vartojantiems pacientams kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas (pvz., alfentanilio, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, fentanilio, pimoziido, chinidino, sirolimuzo arba takrolimuzo) reikia atsargiai. Jeigu VITRAKVI vartojantiems pacientams reikia kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas, dėl nepageidaujamų reakcijų gali reikėti sumažinti CYP3A substratų dozes.

Larotrektrinibo poveikis CYP2B6 substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotrektrinibas indukuoja CYP2B6. Vartojant larotrektrinibo kartu su CYP2B6 substratais (pvz., bupropionu, efavirenzu), gali sumažėti jų ekspozicija.

Larotrektrinibo poveikis kitiems nešiklių substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotrektrinibas yra OATP1B1 inhibitorius. Klinikinių tyrimų vaistinio preparato sąveikai su OATP1B1 substratais ištirti neatlikta, todėl negalima atmesti galimybės, kad larotrektrinibo skiriant su OATP1B1 substratais (pvz., valsartanu, statiniais) gali padidėti jų ekspozicija.

Larotreklinibo poveikis PXR reguliuojamų fermentų substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas yra silpnas PXR reguliuojamų fermentų induktorius (pvz., CYP2C šeimos ir UGT). Larotreklinibo vartojimas kartu su CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19 substratais (pvz., repaglinidu, varfarinu, tolbutamidu arba omeprazolu) gali sumažinti jų ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, negalima atmesti žalos vaisiui rizikos, kai larotreklinibas skiriamas nėščiai moteriai. Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI vaisingo amžiaus moterys turi atlikti nėštumo testą.

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės. Kadangi šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaukiančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie larotreklinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu VITRAKVI geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar larotreklinibas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Žindymas turi būti nutrauktas gydymo VITRAKVI metu ir 3 dienas po paskutinės dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie larotreklinibo poveikį vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu reikšmingo poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VITRAKVI turi vidutinį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gauta pranešimų apie larotreklinibu gydomiems pacientams per pirmuosius 3 gydymo mėnesius pasireiškusį svaigulį ir nuovargį (daugiausia 1-ojo ir 2-ojo laipsnių). Šiuo laikotarpiu tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reikia patarti pacientams nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol bus visiškai tikri, kad gydymas VITRAKVI jiems tokio neigiamo poveikio neturi (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios VITRAKVI nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) mažėjančio dažnio tvarka buvo ALT aktyvumo padidėjimas (35 %), AST aktyvumo padidėjimas (32 %), vėmimas (29 %), anemija (28 %),

vidurių užkietėjimas (27 %), viduriavimas (26 %), pykinimas (23 %), nuovargis (22 %) ir svaigulys (20 %).

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 2 laipsnio arba 3 laipsnio. Nustatytos aukščiausio laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (2 %), ALT aktyvumo padidėjimo (1 %), AST aktyvumo padidėjimo, sumažėjusio leukocitų skaičiaus, sumažėjusio trombocitų skaičiaus, raumenų silpnumo ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje (po < 1 %) nepageidaujamos reakcijos buvo 4 laipsnio. Aukščiausio nustatyto – 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (6 %), padidėjęs kūno svoris (4 %), viduriavimas (3 %), eisenos sutrikimas ir vėmimas (po 1 %), ir nuovargis, svaigulys, parestezija, pykinimas, mialgija ir vidurių užkietėjimas (po < 1 %).

Visiškai nutraukti VITRAKVI vartojimą dėl gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reakcijų, nuspręsta 2 % pacientų (po 2 atvejus dėl sumažėjusio neutrofilų skaičiaus, ALT aktyvumo padidėjimo ir AST aktyvumo padidėjimo, po 1 atvejį dėl eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo). Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, atsirado per tris pirmuosius gydymo mėnesius.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

VITRAKVI saugumas vertintas 361 pacientui, sergančiam vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną, viename iš trijų – 1-ojo, 2-ojo („NAVIGATE“) ir 3-iojo („SCOUT“) tebevykstančių klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Saugumo populiaciją sudarė pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 39,0 metai (intervalas: 0; 90), o 37 % pacientų buvo vaikai. Bendrosios saugumo populiacijos (n = 361) gydymo laiko mediana buvo 13,1 mėnesio (intervalas: 0,1; 76,4).

VITRAKVI gydomiems pacientams (n = 361) nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pateikiamos 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (bendroji saugumo populiacija, n = 361) ir poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Visų laipsnių	3 ir 4 laipsnių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	
	Dažnas	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) ^a Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) ^{a, b}
	Nedažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija) ^{a, b}
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys	
	Dažnas	Eisenos sutrikimas Parestezija	Eisenos sutrikimas
	Nedažnas		Svaigulys Parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas	

		Viduriavimas	
	Dažnas	Disgeuzija ^c	Viduriavimas
	Nedažnas		Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Kepenų pažeidimas ^d	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija	
	Dažnas	Raumenų silpnumas	
	Nedažnas		Mialgija Raumenų silpnumas ^{a, b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	
	Nedažnas		Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	
	Dažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ^a Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ^a Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)
	Nedažnas		Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje ^{a, b}

^a pranešta apie 4 laipsnio reakcijas

^b kiekvieno laipsnio dažnis buvo mažesnis nei < 1 %

^c nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą „disgeuzija“ sąvoka apima teiktinus terminus „disgeuzija“ ir „skonio sutrikimas“

^d įeina ALT / AST ≥ 3x VNR ir bilirubino ≥ 2 x VNR atvejai

4 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams vaikams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (n = 135); visų laipsnių

Organų sistemų klasė	Dažnis	Kūdikiai ir maži vaikai (n = 43) ^a	Vaikai (n = 67) ^b	Paaugliai (n = 25) ^c	Pacientai vaikai (n = 135)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)
	Dažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas			Svaigulys	
	Dažnas	Svaigulys	Svaigulys	Parestezija	Svaigulys

			Parestezija Eisenos sutrikimas	Eisenos sutrikimas	Parestezija Eisenos sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas
	Dažnas		Disgeuzija		Disgeuzija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas		Mialgija	Mialgija	Mialgija
	Dažnas		Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje

^a Kūdikiams / maži vaikai (nuo 28 dienų iki 23 mėnesių): buvo pranešta apie 5-ias 4 laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (neutropenijos) reakcijas ir 2 šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje reakcijas. 3 laipsnio reakcijos, įskaitant 11 neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenija) atvejų, 4 ALT aktyvumo padidėjimo atvejus, po 3 anemijos bei padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo) atvejus ir po 2 padidėjusios šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje, viduriavimo ir vėmimo atvejus bei 1 AST aktyvumo padidėjimo atvejį.

^b Vaikai (nuo 2 iki 11 metų): pranešta apie 1 4 laipsnio leukocitų skaičiaus sumažėjimą. Buvo pranešta apie 8-is 3 laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenijos) atvejus, po 2 anemijos, viduriavimo ir vėmimo atvejus ir po 1 ALT aktyvumo padidėjimo, AST aktyvumo padidėjimo, eisenos sutrikimo, padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo), parestezijos ir mialgijos atvejį.

^c Paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų): nepranešta apie 4 laipsnio reakcijas. Pranešta apie 3 laipsnio reakcijas: po 1 atvejį padidėjusio ALT aktyvumo, padidėjusio AST aktyvumo, nuovargio, eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Neurologinės reakcijos

Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatyta didžiausio laipsnio neurologinė nepageidaujama reakcija buvo 3 arba 4 laipsnio, ji nustatyta 10 (3 %) pacientų, tai buvo eisenos sutrikimas (4 pacientai, 1 %), svaigulys (3 pacientai, < 1 %) ir parestezija (3 pacientai, < 1 %). Bendrasis svaigulio pasireiškimo dažnis buvo 20 %, parestezijos – 6 % ir eisenos sutrikimo – 5 %. Neurologinės reakcijos, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą, buvo svaigulys (1 %), eisenos sutrikimas (< 1 %) ir parestezija (< 1 %). Vienam pacientui dėl 3 laipsnio eisenos sutrikimo gydymas visiškai nutrauktas. Visais atvejais, išskyrus vieną, pacientai, kuriems įrodytas priešnavikinis poveikis ir kuriems reikėjo sumažinti dozę, sugebėjo toliau vartoti sumažintą ir (arba) rečiau skiriamą dozę (žr. 4.4 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems VITRAKVI, nustatyti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos, įskaitant ALT, AST, ŠF aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą. Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatytas didžiausio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas 7 pacientams (2 %) ir AST aktyvumo padidėjimas 4 pacientams (1 %). 3 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 25 (7 %) ir 22 pacientams (6 %). 3 laipsnio padidėjimas dažniausiai buvo laikinas, pasireiškiantis per pirmus tris gydymo mėnesius ir iki 3-4 mėnesio susilpnėjantis iki 1 laipsnio. 2 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 35 (10 %) ir 32 pacientams (9 %), 1 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 173 (48 %) ir 177 pacientams (49 %). Dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą atitinkamai 24 (7 %) ir 21 pacientui (6 %) (žr. 4.4 skyrių). Dviem pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas, vienam pacientui dėl 3 laipsnio ALT ir 3 laipsnio AST aktyvumo padidėjimo. Suaugusiems pacientams nustatyta toksinio poveikio kepenims atvejų su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2 \times$ VNR bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais VITRAKVI vartojimas buvo sustabdytas ir toliau buvo tęsiamas skiriant mažesnę dozę, kitais atvejais gydymas buvo visiškai nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie ypatingąsias populiacijas

Vaikų populiacija

Iš 361 VITRAKVI gydyto paciento 135 (37 %) buvo nuo gimimo iki < 18 metų amžiaus (n = 13 nuo gimimo iki < 3 mėnesių, n = 4 nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 mėnesių, n = 17 nuo ≥ 6 mėnesių iki < 12 mėnesių, n = 9 nuo ≥ 12 mėnesių iki < 2 metų, n = 31 nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, n = 36 nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, n = 25 nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir praėjo nekoreguojant VITRAKVI dozės arba nenutraukiant vartojimo. 3 arba 4 sunkumo laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebimos < 6 metų amžiaus pacientams. Apie jas buvo pranešta 69 % pacientų nuo gimimo iki < 3 mėnesių ir 44 % pacientų nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 metų. Pranešta, kad dėl neutrofilų skaičiaus sumažėjimo prirėkė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba sustabdyti vaistinio preparato vartojimą.

Senyvi pacientai

Iš 361 VITRAKVI gydyto bendrosios saugumo populiacijos paciento 69 (19 %) pacientai buvo 65 metų arba vyresni ir 22 pacientai (6 %) buvo 75 metų arba vyresni. Saugumo duomenys senyviems pacientams (≥ 65 metų) atitinka jaunesnių pacientų duomenis. Svaigulio (30 % palyginti su 28 % visiems suaugusiesiems), anemijos (35 % palyginti su 27 % visiems suaugusiesiems), viduriavimo (25 % palyginti su 22 % visiems suaugusiesiems), raumenų silpnumo (13 % palyginti su 10 % visiems suaugusiesiems), sumažėjusio trombocitų skaičiaus (12 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems), eisenos sutrikimo (9 % palyginti su 5 % visiems suaugusiesiems) ir disgeuzijos (9 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems) nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė 65 metų ar vyresniems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

VITRAKVI perdozavimo patirtis ribota. Perdozavimo simptomai neiširti. Perdozavimo atveju gydytojai turi taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės ir imunomoduliuojančios medžiagos, antineoplazinės medžiagos, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX12.

Veikimo mechanizmas

Larotreklinibas – tai su adenzintrifosfatu (angl. ATP) konkuruojantis ir selektyvus tropomiozino receptorių kinazės (TRK) inhibitorius, kuris buvo tiksliai sukurtas tam, kad neveiktų kinazių, kurios nėra jo taikiny. Larotreklinibo taikiny – TRK baltymų grupė, įskaitant TRKA, TRKB ir TRKC, kuriuos koduoja atitinkamai *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genai. Naudojant išgrynintų imunofermentinių tyrimų plokšteles, larotreklinibas slopino TRKA, TRKB ir TRKC, kai maksimalios slopinamosios koncentracijos IC₅₀ vertės buvo 5-11 nM. Vienintelis nespecifinis kinazės aktyvumas pasireiškė esant 100 kartų didesnei koncentracijai. Tiriant *in vitro* ir *in vivo* navikų modelius, nustatytas larotreklinibo priešnavikinis poveikis ląstelėse, kurios pasižymi būdingu TRK baltymų aktyvinimu, kurį sukelia sulieti genai, šių baltymų reguliuojamojo domeno delecija, arba ląstelėse, kuriose yra per didelė TRK baltymo raiška.

Žmogaus genų *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genetinė rekombinacija, įvykstant šių genų susiliejimui su kitu genu, bei nepasislenkant skaitymo rėmeliai, lemia sulietų onkogeninių TRK baltymų raišką. Šie susidarę nauji rekombinantiniai onkogeniniai baltymai išreiškiami su nukrypimais, skatinančiais būdingą kinazės veikimą, dėl kurio suaktyvėja tolesnio proceso ląstelių signalizavimo mechanizmai, dalyvaujantys ląstelių vežėjime ir išgyvenamume ir dėl ko išsivysto teigiamas sulieto TRK geno suliejimo nulemtas vėžys.

Buvo stebėtos įgytos atsparumo mutacijos po progresavimo vartojant TRK inhibitorius. Larotreklinibas minimaliai veikė ląstelių linijose su taškinėmis mutacijomis TRKA kinazės domene, įskaitant kliniškai nustatytą įgytą atsparumo mutaciją G595R. Taškinės TRKC kinazės domeno mutacijos, susijusios su kliniškai nustatytu įgytu atsparumu larotreklinibui, apima mutacijas G623R, G696A ir F617L.

Pirminio atsparumo larotreklinibui molekulinės priežastys nežinomos. Todėl nežinoma ar onkogenezę skatinančių veiksnių buvimas kartu su sulietu *NTRK* genu, veikia TRK slopinimo efektyvumą. Bet kokių kartu esančių genetinių pokyčių įvertintas poveikis larotreklinibo veiksmingumui pateikiamas žemiau (žr. klinikinis veiksmingumas).

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

36 sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, suvartojusiems nuo 100 mg iki 900 mg vienkartinės dozės, VITRAKVI nepailgino QT intervalo iki kurio nors kliniškai reikšmingo lygio.

200 mg dozė atitinka didžiausią ekspoziciją (C_{max}), panašią į nustatytą skiriant 100 mg larotrektrinibo du kartus per parą esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vartojant VITRAKVI pastebėtas QTcF intervalo sutrumpėjimas, maksimalus vidutinis poveikis nustatytas praėjus 3 ir 24 valandoms po C_{max} , QTcF intervalo geometrinis vidurkis nuo pradinio įvertinimo sumažėjo -13,2 ms (intervalas: nuo -10 iki -15,6 ms). Šių duomenų klinikinė reikšmė neiširta.

Klinikinis veiksmingumas

Tyrimų apžvalga

VITRAKVI veiksmingumas ir saugumas tirtas atliekant tris daugiacentrius, atvirusius, vienos grupės klinikinius tyrimus su vėžiu sergančiais suaugusiais ir vaikais (5 lentelė). Tyrimai yra tęsimi. Pacientams su dokumentuotu *NTRK* geno suliejimu ir be jos leista dalyvauti 1-ajame ir 3-iajame tyrimuose („SCOUT“). Pacientai, įtraukti į 2-ąjį tyrimą („NAVIGATE“) turėjo sirgti vėžiu, turinčiu sulietą *TRK* geną. Remiantis 2023 m. liepos mėn. duomenimis, jungtinės pirminės veiksmingumo analizės imtis apima 302 pacientus, sergančius vėžiu, turinčiu sulietą *TRK* geną, įtrauktus į tris tyrimus, kurių ligą buvo galima įvertinti pagal RECIST v1.1, kurie turėjo ne CNS pirminį naviką ir kuriems skirta bent viena larotrektrinibo dozė. Šiems pacientams anksčiau turėjo būti taikytas standartinis gydymas, atitinkantis jų naviko tipą ir ligos stadiją arba kuriems, tyrėjo nuomone, reikėjo atlikti radikalią chirurginę operaciją (pvz., galūnės amputaciją, veido rezekciją arba paralyžių sukeliančią procedūrą) arba kurie, tikėtina, netoleravo arba neturėjo kliniškai reikšmingos naudos iš prieinamo standartinio gydymo, esant progresavusiai ligai. Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) ir atsako trukmė (AT), nustatyti koduotus duomenis nagrinėjusio nepriklausomo priežiūros komiteto (KNPK).

Be to, 55 pacientai, pradinio vertinimo metu turėję pirminius CNS navikus, kurių ligą buvo galima įvertinti, buvo gydomi 2-ajame tyrime („NAVIGATE“) ir į 3-iajame tyrime („SCOUT“).

Keturiasdešimčiai iš 55 pacientų su pirminiu CNS naviku anksčiau taikytas vėžio gydymas (chirurginė operacija, spindulinė terapija ir (arba) ankstesnis sisteminis gydymas). Navikų atsaką vertino tyrėjas pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus.

Sulieti *NTRK* genai audinių mėginiuose identifikuoti molekuliniais tyrimų metodais: naujos kartos sekoskaita (angl. *next generation sequencing*, NGS) taikyta 320 pacientų, polimerazės grandininė reakcija (PGR) (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) taikyta 14 pacientų, fluorescencine *in situ* hibridizacija (angl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) taikyta 18 pacientų, kiti tyrimų metodai (sekoskaita, „NanoString“ technologija, „Sanger“ sekoskaita arba chromosomų mikrogardelių analizė) taikyti 5 pacientams.

5 lentelė. Klinikiniai tyrimai, įtraukti į veiksmingumo gydant solidinius ir pirminius CNS navikus analizes

Tyrimo pavadinimas, modelis ir pacientų populiacija	Dozė ir forma	Navikų, įtrauktų į veiksmingumo analizę, tipai	n
1-asis tyrimas NCT02122913 • 1 fazės atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; išplėtimo fazėje tiriamiesiems turėjo būti navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu • Suaugę pacientai (≥ 18 metų), turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	Dozės iki 200 mg vieną arba du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Skydliaukės (n = 4) Seilių liaukų (n = 3) GIST (n = 2) ^a Minkštųjų audinių sarkoma (n = 2) NSPV (n = 1) ^{b, c} Nežinomas pirminis vėžys (n = 1)	13
2-asis tyrimas „NAVIGATE“ NCT02576431 • 2 fazės tarptautinis atvirasis samplaikinis (angl. <i>basket</i>) navikų tyrimas • Suaugusieji ir ≥ 12 metų vaikai, turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	100 mg du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	NSPV (n = 29) ^{b, c} Minkštųjų audinių sarkoma (n = 28) Skydliaukės (n = 26) ^b Seilių liaukų (n = 24) Storosios žarnos (n = 24) Pirminis CNS (n = 19) Melanoma (n = 10) ^b Krūties, nesekrečinis (n = 9) ^b Kasos (n = 7) Krūties, sekrecinis (n = 5) Cholangiokarcinoma (n = 4) GIST (n = 3) ^a Skrandžio (n = 3) Priešinės liaukos (n = 2) Apendikso, Atipinis karcinoidinis plaučių vėžys, Kaulų sarkoma, Gimdos kaklelio, Kepenų ^e , Dvylikapirštės žarnos, Išorinio klausos kanalo ^b , Stemplės, SPV ^{b, d} , Tiesiosios žarnos, Sėklidžių ^b , Užkrūčio liaukos, Nežinomas pirminis vėžys, Urotelio, Gimdos (po n = 1)	208
3-iasis tyrimas „SCOUT“ NCT02637687 • 1/2 fazės tarptautinis atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; 2 fazės išplėtimo kohortoje tiriamieji turėjo turėti išplitusių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu, įskaitant vietiskai išplitusią infantilinę fibrosarkomą • Pacientai vaikai nuo gimimo iki 21 metų, sergantys išplitusiu vėžiu arba turintys pirminių CNS navikų	Dozės iki 100 mg/m ² du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Infantilinė fibrosarkoma (n = 49) Minkštųjų audinių sarkoma (n = 42) ^b Pirminis CNS (n = 36) Įgimta mezoblastinė nefroma (n = 2) Kaulų sarkoma (n = 2) Krūties sekrecinis, Gimdos kaklelio, Lipofibromatozė, Melanoma, Skydliaukės (po n = 1)	136

* įeina 302 pacientai, kurių navikų atsaką įvertino NPK ir 55 pacientai, turintys pirminių CNS navikų (įskaitant astrocitomą, gangliogliomą, glioblastomą, gliomą, glioneuronų navikus, neuronų ir mišrius neuronų-glijos navikus ir primityvų neuroektoderminių navikų, nenurodyta), kurių navikų atsaką įvertino tyrėjas

^a GIST: angl. *gastrointestinal stromal tumour*, virškinimo trakto stromos navikas

^b metastazės galvos smegenyse nustatytos kai kuriems pacientams, kuriems yra šių tipų navikai: plaučių (NSPV, SPV), skydliaukės, melanoma, krūtys (nesekrecinis), išorinio klausos kanalo, minkštųjų audinių sarkoma ir sėklidžių

^c NSPV: nesmulkiąstelinis plaučių vėžys

^d SPV: smulkiaąstelinis plaučių vėžys

^e hepatoceliulinė karcinoma

Į jungtinę analizę įtrauktų 302 pacientų, turėjusių solidinių navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana: 44 metai (0-90 metų intervalas); 33 % < 18 metų amžiaus ir 67 % ≥ 18 metų; 55 % baltaodžių ir 47 % vyrų; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (88 %), 2 (10 %) arba 3 (2 %) balai. Devyniasdešimt vienam procentui pacientų anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžtas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Iš jų 71 % anksčiau taikytas sisteminis gydymas ir anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1. Dvidešimt šešiams procentams visų pacientų anksčiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas. Iš šių 302 pacientų dažniausi navikų tipai buvo minkštųjų audinių sarkoma (24 %), infantilinė fibrosarkoma (16 %), plaučių vėžys (11 %), skydliaukės vėžys (10 %), seilių liaukų navikas (9 %) ir storosios žarnos vėžys (8 %).

Tyrėjo įvertintos 55 pacientų, turėjusių pirminių CNS navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 11 metų (0-79 metų intervalas); 38 pacientai < 18 metų amžiaus, 17 pacientų ≥ 18 metų, 36 pacientai baltaodžiai ir 27 pacientai vyrai; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (47 pacientai) arba 2 (5 pacientai). Penkiasdešimt dviem (95 %) pacientams anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžiamas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1.

Veiksmingumo rezultatai

Jungtiniai veiksmingumo rezultatai pagal bendrą atsako dažnį, atsako trukmę ir laiką iki pirmojo atsako, pirminėje analizės populiacijoje (n = 302) ir su *post-hoc* pirminių CNS navikų (n = 55) populiacija, kurios kartu susidaro jungtinę populiaciją (n = 357), pateikiami 6 lentelėje ir 7 lentelėje.

6 lentelė. Jungtiniai veiksmingumo rezultatai gydant solidinius navikus įskaitant ir išskyrus pirminius CNS navikus

Veiksmingumo rodiklis	Solidinių navikų analizė išskyrus pirminius CNS navikus (n = 302) ^a	Solidinių navikų analizė įskaitant pirminius CNS navikus (n = 357) ^{a, b}
Bendras atsako dažnis (BAD) % (n) [95 % PI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54; 64]
Visiškas atsakas (VA)	22 % (65)	19 % (68)
Visiškas patologinis atsakas ^c	6 % (17)	5 % (17)
Dalinis atsakas (DA)	37 % (113)	35 % (125)
Laikas iki pirmojo atsako (mediana, mėn.) [intervalas]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Atsako trukmė (mediana, mėn.) [intervalas]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% , kai trukmė ≥ 12 mėnesių	79 %	78 %
% , kai trukmė ≥ 24 mėnesiai	67 %	65 %
% , kai trukmė ≥ 36 mėnesiai	55 %	54 %
% , kai trukmė ≥ 48 mėnesiai	48 %	47 %

+ tebevykdoma

^a Nepriklausomo priežiūros komiteto solidinių navikų, išskyrus pirminius CNS navikus, analizė pagal RECIST v1.1 (302 pacientai).

^b Tyrėjo vertinimas pagal RANO arba RECIST v1.1 pirminių CNS navikų kriterijus (55 pacientai).

^c Visiškas patologinis atsakas – tai VA, pasiektas pacientams, kuriems po gydymo larotrektinibu ir paskesnės chirurginės rezekcijos atlikus pooperacinį pataloginį vertinimą nerasta gyvybingų naviko ląstelių ir piktybinio proceso paveiktų kraštų.

Šių pacientų geriausias priešoperacinis atsakas po operacijos buvo perklasifikuotas priskiriant patologinio VA kategorijai pagal RECIST v1.1 kriterijus.

7 lentelė. Bendrasis atsako dažnis ir atsako trukmė pagal naviko tipą*

Naviko tipas	Pacientai (n = 357)	BAD ^a		AT			
		%	95 % PI	Mėnesiai		Intervalas (mėnesiais)	
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Minkštųjų audinių sarkoma	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Pirminis CNS	55	27 %	16 %; 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NĮ
Infantilinė fibrosarkoma	49	94 %	83 %; 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plaučių	32	66 %	47 %; 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Skydliaukės	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Seilių liaukos	27	81 %	62 %; 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Storosios žarnos	24	46 %	26 %; 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Krūtys	15						
Nesekrecinis ^c	9	33 %	7 %; 70 %	67 %	NP	NP	7,4; 12,5+
Sekrecinis ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanoma	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NP	NP	1,9+; 23,2+
Kasos	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Virškinimo trakto stromos navikas	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kaulų sarkoma	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Įgimta mezoblastinė nefroma	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Gimdos kaklelio	2	50 %	1 %, 99 %	NP	NP	NP	2,1+; 2,1+
Nežinomas pirminis vėžys	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Išorinio klausos kanalo	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NP	33,8+; 33,8+

AT: atsako trukmė

NĮ: neįmanoma įvertinti

NP: nepasiekta

* nėra duomenų apie šių tipų navikus: cholangiokarcinomą (n = 4); skrandžio (n = 3); prostatos (n = 2); apendikso, kepenų, dvylikapirštės žarnos, lipofibromatozę, stemplės, tiesiosios žarnos, sėklidžių, užkrūčio liaukos, urotelio, gimdos (po n = 1)

+ reiškia, kad atsakas tęsiasi

^a įvertinta pagal nepriklausomo priežiūros komiteto analizę pagal RECIST v1.1 visiems navikų tipams, išskyrus pacientus su pirminiu CNS naviku, kurie vertinti tyrėjo pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus

^b su 3 visiškais, 2 daliniais atsakais

^c su 1 visišku, 2 daliniu atsaku

Kadangi vėžys, turintis sulietą TRK geną, pasitaiko retai, tirti įvairių tipų navikų turintys pacientai. Kai kurių tipų navikų turinčių pacientų buvo nedaug, todėl negalima tiksliai įvertinti BAD kiekvienam naviko tipui. BAD bendroje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako konkrečiam naviko tipui.

Suaugusiųjų subpopuliacijoje (n = 220) BAD buvo 50 %. Vaikų subpopuliacijoje (n = 137) BAD buvo 72 %.

Iš 247 pacientų, prieš gydymą larotrektribu turėjusių platų molekulinį charakterizavimą, 117 pacientų, kurie be sulieto *NTRK* geno turėjo kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 54 % ir 130 pacientų, be kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 68 %.

Jungtinė pirminės analizės imtis

Jungtinę pirminės analizės imtį sudarė 302 pacientai, ir pirminiai CNS navikai į ją nebuvo įtraukti. Remiantis duomenų rinkimo nutraukimo data 2023 m. liepos mėn., gydymo laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 14,4 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 87,4 mėnesio). Penkiasdešimt trims procentams pacientų VITRAKVI skirtas 12 mėnesių arba ilgiau, 36 % VITRAKVI skirtas 24 mėnesius arba ilgiau ir 24 % VITRAKVI skirtas 36 mėnesius arba ilgiau, analizės metu tebevyko kontrolinis stebėjimas.

Analizės metu atsako trukmės mediana buvo 43,3 mėnesių (intervalas: nuo 0,0+ iki 73,7+), apskaičiuota, kad 79 % [95 % PI: 72, 85] atsakas truko 12 mėnesių arba ilgiau, 67 % [95 % PI: 60, 74] atsakas truko 24 mėnesius arba ilgiau ir 55 % [95 % PI: 47, 64] atsakas truko 36 mėnesius arba ilgiau. Aštuoniasdešimt trys procentai (83 %) [95 % PI: 79, 87] gydytų pacientų išgyveno vienerius metus po gydymo pradžios, 74 % [95 % PI: 68, 79] buvo gyvi po dvejų metų po gydymo pradžios ir 70 % [95 % PI: 64, 75] buvo gyvi po trejų metų po gydymo pradžios, o bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana analizės metu buvo 28,1 mėnesiai, išgyvenamumo ligai neprogresuojant santykinis dažnis po 1 metų siekė 62 % [95 % PI: 56, 68], po 2 metų – 54 % [95 % PI: 48, 60], o po 3 metų siekė 43 % [95 % PI: 37, 50]. Naviko dydžio pokyčio mediana jungtinėje pirminės analizės imtyje buvo 65 % sumažėjimas.

Pacientai, turintys pirminius CNS navikus

Duomenų rinkimo nutraukimo metu tarp pirminį CNS naviką turėjusių 55 pacientų patvirtintas atsakas stebėtas 15 pacientų (27 %), 3 iš 55 pacientų (5 %) nustatytas visiškas atsakas ir 12 pacientų (22 %) – dalinis atsakas. Be to, 24 pacientams (44 %) liga buvo stabili. Dvylikai pacientų (22 %) liga progresavo. Duomenų rinkimo nutraukimo metu gydymo laikotarpis svyravo nuo 1,2 iki 62,9 mėnesių ir tebesitęsė 16 iš 55 pacientų, iš kurių 15 pacientų taikytas gydymas ligai progresavus.

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikęs atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vėžiu sergantiems pacientams skyrus VITRAKVI kapsules, didžiausia larotrektrinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekta praėjus maždaug 1 val. po suvartojimo. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 3 val., pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 8 dienas, kai sisteminis kaupimasis yra 1,6 kartų didesnis. Vartojant rekomenduojamą 100 mg dozę du kartus per parą pusiausvyrinės koncentracijos aritmetinis vidurkis ($\pm$ standartinis nuokrypis) C_{max} ir paros AUC suaugusiesiems buvo atitinkamai 914 ± 445 ng/ml ir 5410 ± 3813 ng $\times$ val./ml. *In vitro* tyrimai rodo, kad larotrektrinibas nėra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

In vitro tyrimai rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas larotrektrinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 ir nėra tikėtina, kad jis veiks šių CYP substratų klirensą.

In vitro tyrimai rodo, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai larotrektrinibas neslopina nešiklių BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ir MATE2-K bei nėra tikėtina, kad jis veiks šių nešiklių substratų klirensą.

Absorbcija

VITRAKVI tiekiamas kapsulės ir geriamojo tirpalo forma.

Vidutinis absoliutus biologinis larotreklinibo prieinamumas buvo 34 % (intervalas: nuo 32 % iki 37 %) po vienkartinės 100 mg geriamosios dozės. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems geriamojo tirpalo formos larotreklinibo AUC buvo panašus į kapsulės; geriamojo tirpalo C_{max} buvo 36 % didesnė. Sveikiems tiriamiesiems skyrus VITRAKVI po riebaus ir kaloringo maisto, larotreklinibo C_{max} sumažėjo maždaug 35 % be poveikio AUC, palyginti su C_{max} ir AUC prieš tai naktį nevalgius.

Kitų skrandžio pH didinančių vaistinių preparatų poveikis larotreklinibui

Larotreklinibo tirpumas priklauso nuo pH. *In vitro* tyrimai rodo, kad virškinimo traktui būdingame skysčių tūryje larotreklinibas visiškai ištirpsta esant visam virškinimo trakto pH intervalui. Todėl pH keičiančių vaistinių preparatų poveikis larotreklinibui nėra tikėtinas.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną *i.v.* mikrosekilių kartu su 100 mg geriamąja doze, larotreklinibo vidutinis pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiems tiriamiesiems buvo 48 l. Maždaug 70 % larotreklinibo *in vitro* jungėsi prie žmogaus plazmos baltymų nepriklausomai nuo vaistinio preparato koncentracijos. Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,9.

Biotransformacija

Larotreklinibas daugiausiai metabolizuojamas CYP3A4/5 *in vitro*. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotreklinibo dozę nustatyta, kad pagrindiniai radioaktyvūs vaistinio preparato komponentai kraujotakoje buvo nepakitęs larotreklinibas (19 %) ir O-gliukuronidas, kuris susidaro praradus hidroksipirolidino-urėjos dalį (26 %).

Eliminacija

Vėžiu sergančių pacientų, gydomų 100 mg du kartus per parą VITRAKVI doze, larotreklinibo pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo maždaug 3 valandos. Į veną suleidus *i.v.* mikrosekilių kartu su 100 mg geriamąja VITRAKVI doze, larotreklinibo vidutinis klirensas (KL) buvo maždaug 34 l/val.

Šalinimas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotreklinibo dozę, 58 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis, 39 % – su šlapimu, o į veną suleidus *i.v.* mikrosekilių dozę kartu su 100 mg geriamąja larotreklinibo doze, 35 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis, 53 % – su šlapimu. Suleidus *i.v.* mikrosekilių dozę, su šlapimu pašalinano 29 % nepakitusios formos vaistinio preparato; tai rodo, kad tiesioginis išsiskyrimas per inkstus sudarė 29 % bendro klirensa.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive (AUC) ir didžiausia larotreklinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) sveikiems suaugusiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę buvo proporcingi dozei, vartojant iki 400 mg ir šiek tiek daugiau nei proporcingi, vartojant 600-900 mg dozes.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą, buvo didesnė nei suaugusiesiems (≥ 18 metų amžiaus), vartojantiems 100 mg 2 kartus per parą dozę (žr. 8 lentelę). Duomenys, apibrėžiantys ekspoziciją mažiems vaikams (nuo 1 mėnesio iki < 2 metų amžiaus) vartojant rekomenduojamą dozę, yra riboti ($n = 40$).

8 lentelė. Ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC 1 dieną^a) pacientams, sugrupuotiems pagal amžių, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą dozės

Amžiaus grupė	n=348 ^b	Skirtumas kartais, lyginant su > 18 metų amžiaus pacientais ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
Nuo 1 iki < 3 mėnesių	9	4,2	4,5
Nuo 3 iki < 6 mėnesių	4	2,6	2,5
Nuo 6 iki < 12 mėnesių	18	2,5	1,9
Nuo 1 iki < 2 metų	9	2,0	1,4
Nuo 2 iki < 6 metų	31	2,0	1,4
Nuo 6 iki < 12 metų	26	1,5	1,2
Nuo 12 iki < 18 metų	27	1,2	1,0
≥ 18 metų	224	1,0	1,0

^a plotas po koncentracijos plazmoje-laiko kreive 24-ių valandų laikotarpiu 1 dieną

^b pacientų skaičius, esant duomenų rinkimo nutraukimo datai 2020 m. lapkričio 26 d.

^c skirtumas kartais, lyginant nurodytą amžiaus grupę su > 18 metų grupe. Skirtumas kartais lygus 1-ui nurodo, kad nėra skirtumo.

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvus žmones nepakanka. FK duomenų turima tik apie 2 pacientus, vyresnius kaip 65 metų.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatytas lengvas (*Child Pugh A*), vidutinio sunkumo (*Child Pugh B*) ir sunkus (*Child Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių kepenų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektinibo dozė. Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytas atitinkamai 1,3, 2 ir 3,2 karto larotrektinibo AUC_{0-inf} padidėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. $C_{\max}$ šiek tiek padidėjo: atitinkamai 1,1, 1,1 ir 1,5 kartų.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys dializės reikalaujančia galutinės stadijos inkstų liga, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių inkstų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektinibo dozė. Tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas larotrektinibo $C_{\max}$ ir AUC_{0-inf} padidėjimas atitinkamai 1,25 ir 1,46 kartų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Kitos ypatingosios populiacijos

Lytis neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos larotrektinibo farmakokinetikai. Nepakako duomenų, kad būtų galima tirti galimą rasės įtaką sisteminei larotrektinibo ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Sisteminis toksinis poveikis vertintas tyrimais, kurių metu žiurkėms ir beždžionėms iki 3 mėnesių kasdien sušerta vaistinio preparato. Odos pažeidimų, dėl kurių reikėjo riboti dozę, nustatyta tik žiurkėms; jie buvo dažniausia stipimo ir sergamumo priežastis. Beždžionėms odos pažeidimų nenustatyta.

Dėl klinikinių toksinio poveikio virškinimo traktui požymių dozę reikėjo riboti beždžionėms. Žiurkėms nustatytas sunkus toksinis poveikis (STD10) duodant dozes, dėl kurių susidaro 1-2 kartus didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Beždžionėms duodant dozes, dėl kurių susidaro >10 kartų didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, reikšmingo sisteminio toksinio poveikio nenustatyta.

Toksinis poveikis embrionui / teratogeninis poveikis

Organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms ir triušėms duodant joms toksiškas dozes, t. y. dozes, dėl kurių susidaro 32 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (triušėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio ir toksinio poveikio vaisiui nenustatyta. Larotreklinibą praskiskverbia pro abiejų rūšių gyvūnų placentą.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Larotreklinibo vaisingumo tyrimų neatlikta. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose larotreklinibą neturėjo histologinio poveikio žiurkių patinų bei beždžionių patinų reprodukcijos organams duodant didžiausias tirtas dozes, dėl kurių susidaro maždaug 7 kartus (žiurkių patinams) ir 10 kartų (beždžionių patinams) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Taip pat larotreklinibą neturėjo poveikio žiurkių spermatogenezei.

1 mėnesio kartotinių dozių tyrime su žiurkėmis nustatyta mažiau geltonkūnių, padidėjęs rujos nebuvimo dažnis ir sumažėjęs gimdos svoris su gimdos atrofija, bet poveikis buvo grįžtamas. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis bei beždžionėmis duodant dozes, dėl kurių susidaro maždaug 3 kartus (žiurkių patelėms) ir 17 kartų (beždžionių patelėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

Larotreklinibo skirta žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 70 paros po atsivedimo (PpA). Laikotarpiu prieš nujunkymą nustatytas kritimas (prieš 21 PpA), duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 2,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Augimo ir nervų sistemos sutrikimų pastebėta duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 0,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Prieš nujunkymą kūno masė mažiau augo jaunikliams patinėliams ir patelėms; po nujunkymo patelėms ji padidėjo pasibaigus ekspozicijai, tačiau patinėliams kūno masė augo mažiau ir po nujunkymo bei augimas neatsistatė. Patinėlių augimo sumažėjimas buvo susijęs su vėlesniu brendimu. Nervų sistemos sutrikimai (t. y., pakitęs galinių letenų funkcionalumas ir tikėtinas padažnėjęs akių vokų užmerkimas) iš dalies normalizavosi. Duodant dideles dozes taip pat pranešta apie sumažėjusį vaikingumo dažnį, nepaisant normalaus poravimosi.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Larotreklinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Atvirkštinės bakterijų mutacijos (*Ames*) tyrimais ir *in vitro* žinduolių mutagenezės tyrimais larotreklinibo mutageniškumo nenustatyta. Duodant didžiausią toleruojamą 500 mg/kg dozę, *in vivo* pelių mikrobranduolių bandyme larotreklinibo rodiklis buvo neigiamas.

Saugumo farmakologija

Larotreklinibo saugumo farmakologija vertinta keliais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, kuriais tirtas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, CNS, kvėpavimo ir virškinimo trakto sistemoms įvairių rūšių gyvūnams. Larotreklinibas neturėjo neigiamo poveikio hemodinamikos rodikliams ir EKG intervalams telemetru stebimoms beždžionėms esant ekspozicijai (C_{max}), maždaug 6 kartus viršijančiai gydymą ekspoziciją žmogui. Nenustatyta larotreklinibo neurologinio poveikio suaugusių gyvūnų (žiurkių, pelių, *Cynomolgus* rūšies makakų) elgsenai, kai ekspozicija (C_{max}) buvo bent 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui. Larotreklinibas neveikė žiurkių kvėpavimo funkcijos esant ekspozicijai (C_{max}), bent 8 kartus didesnei už gydymą ekspoziciją žmogui. Žiurkėms larotreklinibas pagreitino tranzitą per žarnyną ir padidino skrandžio sekreciją bei rūgštingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Užrašo rašalas

Šelakas, balintas, be vaško

Indigokarmino aliumino dažalas (E 132)

Titano dioksidas (E 171)

Propilenglikolis (E 1520)

Dimetikonas 1000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) užsukamu dangteliu su polietileniniu (PE) šilumai atspariu sluoksniu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas su 56 kietosiomis kapsulėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. liepos 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrektrinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrektrinibo (*larotrectinibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 295 mg sacharozės, 22 mg sorbitolio, 1,2 mg propilenglikolio ir 0,2 mg metilo parahidroksibenzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus geltonas arba oranžinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VITRAKVI monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems yra solidinių navikų, turinčių sulietą neurotrofinės tirozino receptorių kinazės (*NTRK*) geną,

- kai liga yra vietškai išplitusi, metastazavusi arba manoma, kad chirurginė rezekcija pablogins būklę ir
- kai nėra kitų tinkamų gydymo variantų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VITRAKVI turi pradėti gydytojai, turintys vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI reikia validuotu testu patikrinti, ar naviko mėginyje yra sulietas *NTRK* genas.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 100 mg larotrektrinibo du kartus per parą, kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Vaikų populiacija

Pacientams vaikams dozės parenkamos pagal kūno paviršiaus plotą (KPP). Rekomenduojama dozė pacientams vaikams yra 100 mg/m² larotrektrinibo du kartus per parą (viena dozė neturi viršyti 100 mg), kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus dozę, pacientui negalima vienu metu vartoti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę. Pacientai turi vartoti kitą dozę kitą kartą pagal gydymo režimą. Jeigu po dozės vartojimo pacientas vemia, negalima vartoti papildomos dozės norint kompensuoti išvemtą dozę.

Dozės koregavimas

Visų 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju dozės koreguoti nereikia, nors patartina atidžiai stebėti, ar nestiprėja toksinis poveikis.

Visų 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, nesusijusių su kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimais nuo normos, atveju:

- VITRAKVI vartojimą reikia sustabdyti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki pradinio lygio arba iki 1 laipsnio. Jei nepageidaujama reakcija praėjo per 4 savaites, toliau skirti kitą koreguotą dozę.
- Jei nepageidaujama reakcija nepraėjo per 4 savaites, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės koregavimas	Suaugusieji ir pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas ne mažesnis kaip 1,0 m²	Pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip 1,0 m²
Pirmasis	po 75 mg du kartus per parą	po 75 mg/m ² du kartus per parą
Antrasis	po 50 mg du kartus per parą	po 50 mg/m ² du kartus per parą
Trečiasis	po 100 mg vieną kartą per parą	po 25 mg/m ² du kartus per parą ^a

^a Pacientams vaikams, vartojantiems 25 mg/m² du kartus per parą, šią dozę reikia toliau vartoti net ir tuo atveju, kai gydymo metu kūno paviršiaus plotas tampa didesnis nei 1,0 m². Po trečiojo dozės koregavimo didžiausia dozė turi būti 25 mg/m² du kartus per parą.

Pacientams, kurie netoleruoja VITRAKVI po trijų dozės koregavimų, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas dozės koregavimas esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos gydymo VITRAKVI metu pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas ir gydymas, esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos

Laboratoriniai rodikliai	Rekomenduojamos priemonės
2 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 3 \times \text{VNR}$ ir $\leq 5 \times \text{VNR}$)	- Pastebėję 2 laipsnio toksiinį poveikį, dažnai atlikite nuoseklius laboratorinius vertinimus, iki kol jis praeis, siekdami nustatyti, ar reikia sustabdyti vaistinio preparato vartojimą arba sumažinti dozę.
3 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 5 \times \text{VNR}$ ir $\leq 20 \times \text{VNR}$) arba 4 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 20 \times \text{VNR}$), bilirubinas $\leq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Jei nepageidaujama reakcija nepraeina, visiškai nutraukite gydymą. - Jei nepageidaujamos reakcijos praeina, toliau skirkite kitą koreguotą dozę. Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Visiškai nutraukite gydymą, jei vėl pradėjus gydymą ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėja iki 4 laipsnio.
ALT ir (arba) AST $\geq 3 \times \text{VNR}$ bilirubinas $\geq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą ir dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. - Apsvarstykite galimybę visiškai nutraukti gydymą. - Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Jei gydymas tęsiamas, toliau skirkite kitą mažesnę dozę. Tęsiant gydymą reikia dažnai stebėti kepenų funkciją. - Jei tęsiant gydymą vėl pasireiškė nepageidaujama reakcija, gydymą visiškai nutraukite.

ALT alaninaminotransferazė
AST aspartataminotransferazė
VNR viršutinė normos riba

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) arba sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (*Child-Pugh A*), dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Jei būtinas vartojimas kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Nutraukus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus laikotarpiui, atitinkančiam 3-5 pusinės eliminacijos laikus, reikia toliau skirti VITRAKVI dozę, vartotą prieš pradedant gydymą CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

VITRAKVI skirtas vartoti per burną.

VITRAKVI tiekiamas kapsulės arba geriamojo tirpalo formomis, kurioms būdingas lygiavertis biologinis prieinamumas ir juos galima vartoti pakaitomis.

Geriamąjį tirpalą reikia vartoti per burną, naudojant 1 ml arba 5 ml geriamąjį švirkštą arba nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį.

- Vartojant mažesnes kaip 1 ml dozes reikia naudoti 1 ml geriamąjį švirkštą. Apskaičiuotą dozės tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios 0,1 ml vertės.
- Vartojant 1 ml ir didesnes dozes reikia naudoti 5 ml geriamąjį švirkštą. Dozės tūris skaičiuojamas suapvalinant iki artimiausios 0,2 ml vertės.
- VITRAKVI negalima maišyti su maitinimo mišiniais, jeigu jo skiriama per nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Maišymas su maitinimo mišiniais gali užkimšti vamzdelius.
- Geriamųjų švirkštų ir maitinimo vamzdelių naudojimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

Geriamąjį tirpalą galima vartoti su maistu arba atskirai, bet jo negalima vartoti kartu su greipfrutais arba greipfrutų sultimis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Efektyvumas pagal naviko tipą

VITRAKVI nauda nustatyta atliekant vienos grupės tyrimus, apimančius nedidelę pacientų, kurių navikai turi sulietus *NTRK* genus, grupę. Palankus VITRAKVI poveikis buvo nustatytas remiantis bendru atsako dažniu ir atsako trukme ribotam skaičiui navikų tipų. Poveikis gali būti kiekybiškai skirtingas priklausomai nuo naviko tipo, taip pat nuo kartu esančių genetinių pokyčių (žr. 5.1 skyrių). Dėl šių priežasčių VITRAKVI reikia vartoti tik jei nėra kitų kliniškai naudingų gydymo variantų arba kai tokie gydymo variantai jau išnaudoti (t. y. nėra kitų tinkamų gydymo variantų).

Neurologinės reakcijos

Larotrektribu gydomiems pacientams nustatyta neurologinių reakcijų, įskaitant galvos svaigimą, sutrikusią eiseną ir paresteziją (žr. 4.8 skyrių). Dauguma neurologinių reakcijų prasidėjo per pirmuosius tris gydymo mėnesius. Reikia apsvarstyti, ar sustabdyti VITRAKVI vartojimą, sumažinti dozę arba jį nutraukti, atsižvelgiant į šių simptomų sunkumą ir užsitęsimą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems larotrektribu, nustatyta kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimų nuo normos, įskaitant ALT, AST, šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų ALT ir AST aktyvumas padidėjo per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Suaugusiems pacientams nustatyti toksinio poveikio kepenims atvejai su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2x$ VNR bilirubino padidėjimu. Pacientams, kuriems padidėja kepenų transaminazių aktyvumas, koreguokite dozę, sustabdykite arba visiškai nutraukite VITRAKVI vartojimą, atsižvelgdami į sunkumo laipsnį (žr. 4.2 skyrių).

Reikia stebėti kepenų funkciją, įskaitant ALT, AST, ŠF ir bilirubiną, prieš pirmąją dozę, tada kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį, vėliau kas mėnesį kitus 6 gydymo mėnesius, o po to periodiškai gydymo metu. Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia tirti dažniau (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A4/P-gp induktoriais

Dėl sumažėjusios ekspozicijos rizikos reikia vengti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp induktorių vartojimo kartu su VITRAKVI (žr. 4.5 skyrių).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą VITRAKVI vartojimo metu ir ne trumpiau kaip vieną mėnesį po gydymo sustabdymo (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaukiančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines medžiagas

Sacharozė: gali kenkti dantims. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharozės ir izomaltazės stygius.

Sorbitolis: šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Natris: šio vaistinio preparato 5 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Propilenglikolis: vartojimas su bet koku alkoholdehidrogenazės substratu, pavyzdžiui, etanolium, naujagimiams gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Parahidroksibenzoatas: gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis larotrektinibui

CYP3A, P-gp ir BCRP inhibitorių poveikis larotrektinibui

Larotrektinibas yra citochromo P450 (CYP) 3A, P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, P-gp ir BCRP inhibitoriais (pvz., atazanaviru, klaritromicinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, troleandomicinu, vorikonazolu arba greipfrutais), gali padidėti larotrektinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 skyrių).

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 7 paras kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 200 mg itraconazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus ir P-gp bei BCRP inhibitoriaus) doze kartą per parą, larotrektinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 2,8 kartų ir 4,3 kartų.

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad kartu pavartojus vieną 100 mg VITRAKVI dozę su viena 600 mg rifampicino (P-gp bei BCRP inhibitoriaus), larotrektinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,8 kartų ir 1,7 kartų.

CYP3A ir P-gp induktorių poveikis larotrektinibui

Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais ir stipriais P-gp induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu arba paprastąja jonažole), gali sumažėti larotrektinibo koncentracija plazmoje, todėl to reikia vengti (žr. 4.4 skyrių). Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 11 parų kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A ir P-gp induktoriaus) doze vieną kartą per parą, larotrektinibo C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 71 % ir 81 %. Klinikinių duomenų apie vidutinio stiprumo induktorius nėra, tačiau tikėtinas larotrektinibo ekspozicijos sumažėjimas.

Larotreklinibo poveikis kitoms medžiagoms

Larotreklinibo poveikis CYP3A substratams

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant VITRAKVI (100 mg du kartus per parą 10 parų), geriamojo midazolamo $C_{\max}$ ir AUC padidėjo 1,7 karto, palyginti su vien midazolamu; tai rodo, kad larotreklinibas yra silpnas CYP3A inhibitorius.

VITRAKVI vartojantiems pacientams kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas (pvz., alfentanilio, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, fentanilio, pimoizido, chinidino, sirolimuzo arba takrolimuzo) reikia atsargiai. Jeigu VITRAKVI vartojantiems pacientams reikia kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas, dėl nepageidaujamų reakcijų gali reikėti sumažinti CYP3A substratų dozes.

Larotreklinibo poveikis CYP2B6 substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas indukuoja CYP2B6. Vartojant larotreklinibo kartu su CYP2B6 substratais (pvz., bupropionu, efavirenzu), gali sumažėti jų ekspozicija.

Larotreklinibo poveikis kitiems nešiklių substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas yra OATP1B1 inhibitorius. Klinikinių tyrimų vaistinio preparato sąveikai su OATP1B1 substratais ištirti neatlikta, todėl negalima atmesti galimybės, kad larotreklinibo skiriant su OATP1B1 substratais (pvz., valsartanu, statinais) gali padidėti jų ekspozicija.

Larotreklinibo poveikis PXR reguliuojamų fermentų substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas yra silpnas PXR reguliuojamų fermentų induktorius (pvz., CYP2C šeimos ir UGT). Larotreklinibo vartojimas kartu su CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19 substratais (pvz., repaglinidu, varfarinu, tolbutamidu arba omeprazolu) gali sumažinti jų ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, negalima atmesti žalos vaisiui rizikos, kai larotreklinibas skiriamas nėščiai moteriai. Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI vaisingo amžiaus moterys turi atlikti nėštumo testą.

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės. Kadangi šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaikančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie larotreklinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu VITRAKVI geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar larotrektnibas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Žindymas turi būti nutrauktas gydymo VITRAKVI metu ir 3 dienas po paskutinės dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie larotrektnibo poveikį vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu reikšmingo poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VITRAKVI turi vidutinį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gauta pranešimų apie larotrektnibu gydomiems pacientams per pirmuosius 3 gydymo mėnesius pasireiškusi svaigulį ir nuovargį (daugiausia 1-ojo ir 2-ojo laipsnių). Šiuo laikotarpiu tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reikia patarti pacientams nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol bus visiškai tikri, kad gydymas VITRAKVI jiems tokio neigiamo poveikio neturi (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios VITRAKVI nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) mažėjančio dažnio tvarka buvo ALT aktyvumo padidėjimas (35 %), AST aktyvumo padidėjimas (32 %), vėmimas (29 %), anemija (28 %), vidurių užkietėjimas (27 %), viduriavimas (26 %), pykinimas (23 %), nuovargis (22 %) ir svaigulys (20 %).

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 2 laipsnio arba 3 laipsnio. Nustatytos aukščiausio laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (2 %), ALT aktyvumo padidėjimo (1 %), AST aktyvumo padidėjimo, sumažėjusio leukocitų skaičiaus, sumažėjusio trombocitų skaičiaus, raumenų silpnumo ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje (po $< 1\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo 4 laipsnio. Aukščiausio nustatyto – 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (6 %), padidėjęs kūno svoris (4 %), viduriavimas (3 %), eisenos sutrikimas ir vėmimas (po 1 %), ir nuovargis, svaigulys, parestezija, pykinimas, mialgija ir vidurių užkietėjimas (po $< 1\%$).

Visiškai nutraukti VITRAKVI vartojimą dėl gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reakcijų, nuspręsta 2 % pacientų (po 2 atvejus dėl sumažėjusio neutrofilų skaičiaus, ALT aktyvumo padidėjimo ir AST aktyvumo padidėjimo, po 1 atvejį dėl eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo). Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, atsirado per tris pirmuosius gydymo mėnesius.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

VITRAKVI saugumas vertintas 361 pacientui, sergančiam vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną, viename iš trijų – 1-ojo, 2-ojo („NAVIGATE“) ir 3-iojo („SCOUT“) tebevykstančių klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Saugumo populiaciją sudarė pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 39,0 metai (intervalas: 0; 90), o 37 % pacientų buvo vaikai. Bendrosios saugumo populiacijos (n = 361) gydymo laiko mediana buvo 13,1 mėnesio (intervalas: 0,1; 76,4).

VITRAKVI gydomiems pacientams (n = 361) nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pateikiamos 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (bendroji saugumo populiacija, n = 361) ir poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Visų laipsnių	3 ir 4 laipsnių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	
	Dažnas	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) ^a Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) ^{a, b}
	Nedažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija) ^{a, b}
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys	
	Dažnas	Eisenos sutrikimas Parestezija	Eisenos sutrikimas
	Nedažnas		Svaigulys Parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	
	Dažnas	Disgeuzija ^c	Viduriavimas
	Nedažnas		Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Kepenų pažeidimas ^d	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija	
	Dažnas	Raumenų silpnumas	
	Nedažnas		Mialgija Raumenų silpnumas ^{a, b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	
	Nedažnas		Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	
	Dažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ^a Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ^a Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)
	Nedažnas		Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas

			kraujyje ^{a, b}
--	--	--	--------------------------

^a pranešta apie 4 laipsnio reakcijas

^b kiekvieno laipsnio dažnis buvo mažesnis nei < 1 %

^c nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų „disgeuzija“ sąvoka apima teiktinus terminus „disgeuzija“ ir „skonio sutrikimas“

^d įeina ALT/AST ≥ 3x VNR ir bilirubino ≥ 2 x VNR atvejai

4 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams vaikams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (n = 135); visų laipsnių

Organų sistemų klasė	Dažnis	Kūdikiai ir maži vaikai (n = 43) ^a	Vaikai (n = 67) ^b	Paaugliai (n = 25) ^c	Pacientai vaikai (n = 135)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)
	Dažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas			Svaigulys	
	Dažnas	Svaigulys	Svaigulys Parestezija Eisenos sutrikimas	Parestezija Eisenos sutrikimas	Svaigulys Parestezija Eisenos sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas
	Dažnas		Disgeuzija		Disgeuzija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas		Mialgija	Mialgija	Mialgija
	Dažnas		Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis

Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas) Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
----------------	--------------	---	---	---	---

^a Kūdikiams / maži vaikai (nuo 28 dienų iki 23 mėnesių): buvo pranešta apie 5-ias 4 laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (neutropenijos) reakcijas ir 2 šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje reakcijas. 3 laipsnio reakcijos, įskaitant 11 neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenija) atvejų, 4 ALT aktyvumo padidėjimo atvejus, po 3 anemijos bei padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo) atvejus ir po 2 padidėjusios šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje, viduriavimo ir vėmimo atvejus bei 1 AST aktyvumo padidėjimo atvejį.

^b Vaikai (nuo 2 iki 11 metų): pranešta apie 1 4 laipsnio leukocitų skaičiaus sumažėjimą. Buvo pranešta apie 8-is 3 laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenijos) atvejus, po 2 anemijos, viduriavimo ir vėmimo atvejus ir po 1 ALT aktyvumo padidėjimo, AST aktyvumo padidėjimo, eisenos sutrikimo, padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo), parestzijos ir mialgijos atvejį.

^c Paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų): nepranešta apie 4 laipsnio reakcijas. Pranešta apie 3 laipsnio reakcijas: po 1 atvejį padidėjusio ALT aktyvumo, padidėjusio AST aktyvumo, nuovargio, eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Neurologinės reakcijos

Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatyta didžiausio laipsnio neurologinė nepageidaujama reakcija buvo 3 arba 4 laipsnio, ji nustatyta 10 (3 %) pacientų, tai buvo eisenos sutrikimas (4 pacientai, 1 %), svaigulys (3 pacientai, < 1 %) ir parestzija (3 pacientai, < 1 %). Bendrasis svaigulio pasireišimo dažnis buvo 20 %, parestzijos – 6 % ir eisenos sutrikimo – 5 %. Neurologinės reakcijos, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą, buvo svaigulys (1 %), eisenos sutrikimas (< 1 %) ir parestzija (< 1 %). Vienam pacientui dėl 3 laipsnio eisenos sutrikimo gydymas visiškai nutrauktas. Visais atvejais, išskyrus vieną, pacientai, kuriems įrodytas priešnavikinis poveikis ir kuriems reikėjo sumažinti dozę, sugebėjo toliau vartoti sumažintą ir (arba) rečiau skiriamą dozę (žr. 4.4 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems VITRAKVI, nustatyti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos, įskaitant ALT, AST, ŠF aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą.

Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatytas didžiausio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas 7 pacientams (2 %) ir AST aktyvumo padidėjimas 4 pacientams (1 %). 3 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 25 (7 %) ir 22 pacientams (6 %). 3 laipsnio padidėjimas dažniausiai buvo laikinas, pasireiškiantis per pirmus tris gydymo mėnesius ir iki 3-4 mėnesio susilpnėjantis iki 1 laipsnio. 2 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 35 (10 %) ir 32 pacientams (9 %), 1 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 173 (48 %) ir 177 pacientams (49 %).

Dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą atitinkamai 24 (7 %) ir 21 pacientui (6 %) (žr. 4.4 skyrių). Dviem pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas, vienam pacientui dėl 3 laipsnio ALT ir 3 laipsnio AST aktyvumo padidėjimo.

Suaugusiems pacientams nustatyta toksinio poveikio kepenims atvejų su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2 \times$ VNR bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais

atvejais VITRAKVI vartojimas buvo sustabdytas ir toliau buvo tęsiamas skiriant mažesnę dozę, kitais atvejais gydymas buvo visiškai nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie ypatingąsias populiacijas

Vaikų populiacija

Iš 361 VITRAKVI gydyto paciento 135 (37 %) buvo nuo gimimo iki < 18 metų amžiaus (n = 13 nuo gimimo iki < 3 mėnesių, n = 4 nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 mėnesių, n = 17 nuo ≥ 6 mėnesių iki < 12 mėnesių, n = 9 nuo ≥ 12 mėnesių iki < 2 metų, n = 31 nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, n = 36 nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, n = 25 nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir praėjo nekoreguojant VITRAKVI dozės arba nenutraukiant vartojimo. 3 arba 4 sunkumo laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebimos < 6 metų amžiaus pacientams. Apie jas buvo pranešta 69 % pacientų nuo gimimo iki < 3 mėnesių ir 44 % pacientų nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 metų. Pranešta, kad dėl neutrofilų skaičiaus sumažėjimo prirėikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba sustabdyti vaistinio preparato vartojimą.

Senyvi pacientai

Iš 361 VITRAKVI gydyto bendrosios saugumo populiacijos paciento 69 (19 %) pacientai buvo 65 metų arba vyresni ir 22 pacientai (6 %) buvo 75 metų arba vyresni. Saugumo duomenys senyviems pacientams (≥ 65 metų) atitinka jaunesnių pacientų duomenis. Svaigulio (30 % palyginti su 28 % visiems suaugusiesiems), anemijos (35 % palyginti su 27 % visiems suaugusiesiems), viduriavimo (25 % palyginti su 22 % visiems suaugusiesiems), raumenų silpnumo (13 % palyginti su 10 % visiems suaugusiesiems), sumažėjusio trombocitų skaičiaus (12 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems), eisenos sutrikimo (9 % palyginti su 5 % visiems suaugusiesiems) ir disgeuzijos (9 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems) nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė 65 metų ar vyresniems pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

VITRAKVI perdozavimo patirtis ribota. Perdozavimo simptomai neištirti. Perdozavimo atveju gydytojai turi taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones ir simptominį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės ir imunomoduliuojančios medžiagos, antineoplazinės medžiagos, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX12.

Veikimo mechanizmas

Larotrektrinibas – tai su adenzintrifosfatu (angl. ATP) konkuruojantis ir selektyvus tropomiozino receptorių kinazės (TRK) inhibitorius, kuris buvo tikslingai sukurtas tam, kad neveiktų kinazių, kurios nėra jo taikiny. Larotrektrinibo taikiny – TRK baltymų grupė, įskaitant TRKA, TRKB ir TRKC, kuriuos koduoja atitinkamai *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genai. Naudojant išgrynintų imunofermentinių tyrimų plokšteles, larotrektrinibas slopino TRKA, TRKB ir TRKC, kai maksimalios slopinamosios koncentracijos IC₅₀ vertės buvo 5-11 nM. Vienintelis nespecifinis kinazės aktyvumas pasireiškė esant 100 kartų didesnei koncentracijai. Tiriant *in vitro* ir *in vivo* navikų modelius, nustatytas larotrektrinibo priešnavikinis poveikis ląstelėse, kurios pasižymi būdingu TRK baltymų aktyvinimu, kurį sukelia sulieti genai, šių baltymų reguliuojamojo domeno delecija, arba ląstelėse, kuriose yra per didelė TRK baltymo raiška.

Žmogaus genų *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genetinė rekombinacija, įvykstant šių genų susiliejimui su kitu genu, bei nepasislenkant skaitymo rėmeliui, lemia sulietų onkogeninių TRK baltymų raišką. Šie susidarę nauji rekombinantiniai onkogeniniai baltymai išreiškiami su nukrypimais, skatinančiais būdingą kinazės veikimą, dėl kurio suaktyvėja tolesnio proceso ląstelių signalizavimo mechanizmai, dalyvaujantys ląstelių vežėjime ir išgyvenamume ir dėl ko išsivysto teigiamo sulieto TRK geno suliejimo nulemtas vėžys.

Buvo stebėtos įgytos atsparumo mutacijos po progresavimo vartojant TRK inhibitorius. Larotrektrinibas minimaliai veikė ląstelių linijose su taškinėmis mutacijomis TRKA kinazės domene, įskaitant kliniškai nustatytą įgytąją atsparumo mutaciją G595R. Taškinės TRKC kinazės domeno mutacijos, susijusios su kliniškai nustatytu įgytuju atsparumu larotrektrinibui, apima mutacijas G623R, G696A ir F617L.

Pirminio atsparumo larotrektrinibui molekulinės priežastys nežinomos. Todėl nežinoma ar onkogenezę skatinančių veiksnių buvimas kartu su sulietu *NTRK* genu, veikia TRK slopinimo efektyvumą. Bet kokių kartu esančių genetinių pokyčių įvertintas poveikis larotrektrinibo veiksmingumui pateikiamas žemiau (žr. klininis veiksmingumas).

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

36 sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, suvartojusiems nuo 100 mg iki 900 mg vienkartinės dozės, VITRAKVI nepailgino QT intervalo iki kurio nors kliniškai reikšmingo lygio. 200 mg dozė atitinka didžiausią ekspoziciją (C_{max}), panašią į nustatytą skiriant 100 mg larotrektrinibo du kartus per parą esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vartojant VITRAKVI pastebėtas QTcF intervalo sutrumpėjimas, maksimalus vidutinis poveikis nustatytas praėjus 3 ir 24 valandoms po C_{max}, QTcF intervalo geometrinis vidurkis nuo pradinio įvertinimo sumažėjo -13,2 ms (intervalas: nuo -10 iki -15,6 ms). Šių duomenų klinikinė reikšmė neiširta.

Klininis veiksmingumas

Tyrimų apžvalga

VITRAKVI veiksmingumas ir saugumas tirtas atliekant tris daugiacentrius, atviruosius, vienos grupės klininius tyrimus su vėžiu sergančiais suaugusiais ir vaikais (5 lentelė). Tyrimai yra tęsiami. Pacientams su dokumentuotu *NTRK* geno suliejimu ir be jos leista dalyvauti 1-ajame ir 3-iajame tyrimuose („SCOUT“). Pacientai, įtraukti į 2-ąjį tyrimą („NAVIGATE“) turėjo sirgti vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną. Remiantis 2023 m. liepos mėn. duomenimis, jungtinės pirminės veiksmingumo analizės imtis apima 302 pacientus, sergančius vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną, įtrauktus į tris tyrimus, kurių ligą buvo galima įvertinti pagal RECIST v1.1, kurie turėjo ne CNS pirminį naviką ir kuriems skirta bent viena larotrektrinibo dozė. Šiems pacientams anksčiau turėjo būti taikytas standartinis gydymas, atitinkantis jų naviko tipą ir ligos stadiją arba kuriems, tyrėjo nuomone, reikėjo atlikti radikalią chirurginę operaciją (pvz., galūnės amputaciją, veido rezekciją arba paralyžių sukeliančią procedūrą) arba kurie, tikėtina, netoleravo arba neturėjo kliniškai reikšmingos naudos iš prieinamo standartinio gydymo, esant progresavusiai ligai. Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo

kriterijai buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) ir atsako trukmė (AT), nustatyti koduotus duomenis nagrinėjusio nepriklausomo priežiūros komiteto (KNPK).

Be to, 55 pacientai, pradinio vertinimo metu turėję pirminius CNS navikus, kurių ligą buvo galima įvertinti, buvo gydomi 2-ajame tyrime („NAVIGATE“) ir į 3-iajame tyrime („SCOUT“).

Keturiasdešimčiai iš 55 pacientų su pirminiu CNS naviku anksčiau taikytas vėžio gydymas (chirurginė operacija, spindulinė terapija ir (arba) ankstesnis sisteminis gydymas). Navikų atsaką vertino tyrėjas pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus.

Sulieti *NTRK* genai audinių mėginiuose identifikuoti molekulinį tyrimų metodais: naujos kartos sekoskaita (angl. *next generation sequencing*, NKS) taikyta 320 pacientų, polimerazės grandininė reakcija (PGR) (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) taikyta 14 pacientų, fluorescencinė *in situ* hibridizacija (angl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) taikyta 18 pacientų, kiti tyrimų metodai (sekoskaita, „NanoString“ technologija, „Sanger“ sekoskaita arba chromosomų mikrogardelių analizė) taikyti 5 pacientams.

5 lentelė. Klinikiniai tyrimai, įtraukti į veiksmingumo gydant solidinius ir pirminius CNS navikus analizes

Tyrimo pavadinimas, modelis ir pacientų populiacija	Dozė ir forma	Navikų, įtrauktų į veiksmingumo analizę, tipai	n
1-asis tyrimas NCT02122913 1 fazės atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; išplėtimo fazėje tiriamiesiems turėjo būti navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu - Suaugę pacientai (≥ 18 metų), turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	Dozės iki 200 mg vieną arba du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Skydliaukės (n = 4) Seilių liaukų (n = 3) GIST (n = 2) ^a Minkštųjų audinių sarkoma (n = 2) NSPV (n = 1) ^{b, c} Nežinomas pirminis vėžys (n = 1)	13
2-asis tyrimas „NAVIGATE“ NCT02576431 2 fazės tarptautinis atvirasis samplaikinis (angl. <i>basket</i>) navikų tyrimas - Suaugusieji ir ≥ 12 metų vaikai, turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	100 mg du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	NSPV (n = 29) ^{b, c} Minkštųjų audinių sarkoma (n = 28) Skydliaukės (n = 26) ^b Seilių liaukų (n = 24) Storosios žarnos (n = 24) Pirminis CNS (n = 19) Melanoma (n = 10) ^b Krūties, nesekrecinis (n = 9) ^b Kasos (n = 7) Krūties, sekrecinis (n = 5) Cholangiokarcinoma (n = 4) GIST (n = 3) ^a Skrandžio (n = 3) Priešinės liaukos (n = 2) Apendikso, Atipinis karcinoidinis plaučių vėžys, Kaulų sarkoma, Gimdos kaklelio, Kepenų ^e , Dvylikapirštės žarnos, Išorinio klausos kanalo ^b , Stemplės, SPV ^{b, d} , Tiesiosios žarnos, Sėklidžių ^b , Užkrūčio liaukos, Nežinomas pirminis vėžys, Urotelio, Gimdos (po n = 1)	208
3-iasis tyrimas „SCOUT“ NCT02637687 1/2 fazės tarptautinis atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; 2 fazės išplėtimo kohorte tiriamieji turėjo turėti išplitusių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu, įskaitant vietiskai išplitusią infantilinę fibrosarkomą - Pacientai vaikai nuo gimimo iki 21 metų, sergantys išplitusiu vėžiu arba turintys pirminių CNS navikų	Dozės iki 100 mg/m ² du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Infantilinė fibrosarkoma (n = 49) Minkštųjų audinių sarkoma (n = 42) ^b Pirminis CNS (n = 36) Įgimta mezoblastinė nefroma (n = 2) Kaulų sarkoma (n = 2) Krūties, sekrecinis, Gimdos kaklelio, Lipofibromatozė, Melanoma, Skydliaukės (po n = 1)	136
Bendrasis pacientų skaičius (n)*			357

* įeina 302 pacientai, kurių navikų atsaką įvertino NPK ir 55 pacientai, turintys pirminių CNS navikų (įskaitant astrocitomą, gangliogliomą, glioblastomą, gliomą, glioneuronų navikus, neuronų ir mišrius neuronų-glijos navikus ir primityvų neuroektoderminį naviką, nenurodyta), kurių navikų atsaką įvertino tyrėjas

^a GIST: angl. *gastrointestinal stromal tumour*, virškinimo trakto stromos navikas

^b metastazės galvos smegenyse nustatytos kai kuriems pacientams, kuriems yra šių tipų navikai: plaučių (NSPV, SPV), skydliaukės, melanoma, krūties (nesekrecinis), išorinio klausos kanalo, minkštųjų audinių sarkoma ir sėklidžių

^c NSPV: nesmulkiąstelinis plaučių vėžys

^d SPV: smulkiąstelinis plaučių vėžys

^e hepatoceliulinė karcinoma

I jungtinę analizę įtrauktų 302 pacientų, turėjusių solidinių navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana: 44 metai (0-90 metų intervalas); 33 % < 18 metų amžiaus ir 67 % ≥ 18 metų; 55 % baltaodžių ir 47 % vyrų; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (88 %), 2 (10 %) arba 3 (2 %) balai. Devyniasdešimt vienam procentui pacientų anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžtas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Iš jų 71 % anksčiau taikytas sisteminis gydymas ir anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1. Dvidešimt šešiams procentams visų pacientų anksčiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas. Iš šių 302 pacientų dažniausi navikų tipai buvo minkštųjų audinių sarkoma (24 %), infantilinė fibrosarkoma (16 %), plaučių vėžys (11 %), skydliaukės vėžys (10 %), seilių liaukų navikas (9 %) ir storosios žarnos vėžys (8 %).

Tyrėjo įvertintos 55 pacientų, turėjusių pirminių CNS navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 11 metų (0-79 metų intervalas); 38 pacientai < 18 metų amžiaus, 17 pacientų ≥ 18 metų, 36 pacientai baltaodžiai ir 27 pacientai vyrai; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (47 pacientai) arba 2 (5 pacientai). Penkiasdešimt dviem (95 %) pacientams anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžiamas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1.

Veiksmingumo rezultatai

Jungtiniai veiksmingumo rezultatai pagal bendrą atsako dažnį, atsako trukmę ir laiką iki pirmojo atsako, pirminėje analizės populiacijoje (n = 302) ir su *post-hoc* pirminių CNS navikų (n = 55) populiacija, kurios kartu susidaro jungtinę populiaciją (n = 357), pateikiami 6 lentelėje ir 7 lentelėje.

6 lentelė. Jungtiniai veiksmingumo rezultatai gydant solidinius navikus įskaitant ir išskyrus pirminius CNS navikus

Veiksmingumo rodiklis	Solidinių navikų analizė išskyrus pirminius CNS navikus (n = 302) ^a	Solidinių navikų analizė įskaitant pirminius CNS navikus (n = 357) ^{a, b}
Bendras atsako dažnis (BAD) % (n) [95 % PI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54; 64]
Visiškas atsakas (VA)	22 % (65)	19 % (68)
Visiškas patologinis atsakas ^c	6 % (17)	5 % (17)
Dalinis atsakas (DA)	37 % (113)	35 % (125)
Laikas iki pirmojo atsako (mediana, mėn.) [intervalas]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Atsako trukmė (mediana, mėn.) [intervalas]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% , kai trukmė ≥ 12 mėnesių	79 %	78 %
% , kai trukmė ≥ 24 mėnesiai	67 %	65 %
% , kai trukmė ≥ 36 mėnesiai	55 %	54 %
% , kai trukmė ≥ 48 mėnesiai	48 %	47 %

+ tebevykdoma

^a Nepriklausomo priežiūros komiteto solidinių navikų, išskyrus pirminius CNS navikus, analizė pagal RECIST v1.1 (302 pacientai).

^b Tyrėjo vertinimas pagal RANO arba RECIST v1.1 pirminių CNS navikų kriterijus (55 pacientai).

^c Visiškas patologinis atsakas – tai VA, pasiektas pacientams, kuriems po gydymo larotreklinibu ir paskesnės chirurginės rezekcijos atlikus pooperacinį pataloginį vertinimą nerasta gyvybingų naviko ląstelių ir piktybinio proceso paveiktų kraštų.

Šių pacientų geriausias priešoperacinis atsakas po operacijos buvo perklasifikuotas priskiriant patologinio VA kategorijai pagal RECIST v1.1 kriterijus.

7 lentelė. Bendrasis atsako dažnis ir atsako trukmė pagal naviko tipą*

Naviko tipas	Pacientai (n = 357)	BAD ^a		Mėnesiai		AT	
		%	95 % PI	≥ 12	≥ 24	≥ 36	Intervalas (mėnesiai)
Minkštųjų audinių sarkoma	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Pirminis CNS	55	27 %	16 %; 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NĮ
Infantilinė fibrosarkoma	49	94 %	83 %; 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plaučių	32	66 %	47 %; 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Skydliaukės	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Seilių liaukos	27	81 %	62 %; 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Storosios žarnos	24	46 %	26 %; 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Krūtys	15						
Nesekrecinis ^c	9	33 %	7 %; 70 %	67 %	NP	NP	7,4; 12,5+
Sekrecinis ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanoma	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NP	NP	1,9+; 23,2+
Kasos	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Virškinimo trakto stromos navikas	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kaulų sarkoma	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Igimta mezoblastinė nefroma	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Gimdos kaklelio	2	50 %	1 %, 99 %	NP	NP	NP	2,1+; 2,1+
Nežinomas pirminis vėžys	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Išorinio klausos kanalo	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NP	33,8+; 33,8+

AT: atsako trukmė

NĮ: neįmanoma įvertinti

NP: nepasiekta

* nėra duomenų apie šių tipų navikus: cholangiokarcinomą (n = 4); skrandžio (n = 3); prostatos (n = 2); apendikso, kepenų, dvylikapirštės žarnos, lipofibromatozę, stemplės, tiesiosios žarnos, sėklidžių, užkrūčio liaukos, urotelio, gimdos (po n = 1)

+ reiškia, kad atsakas tęsiasi

^a įvertinta pagal nepriklausomo priežiūros komiteto analizę pagal RECIST v1.1 visiems navikų tipams, išskyrus pacientus su pirminiu CNS naviku, kurie vertinti tyrėjo pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus

^b su 3 visiškais, 2 daliniais atsakais

^c su 1 visišku, 2 daliniu atsaku

Kadangi vėžys, turintis sulietą TRK geną, pasitaiko retai, tirti įvairių tipų navikų turintys pacientai. Kai kurių tipų navikų turinčių pacientų buvo nedaug, todėl negalima tiksliai įvertinti BAD kiekvienam naviko tipui. BAD bendroje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako konkrečiam naviko tipui.

Suaugusiųjų subpopuliacijoje (n = 220) BAD buvo 50 %. Vaikų subpopuliacijoje (n = 137) BAD buvo 72 %.

Iš 247 pacientų, prieš gydymą larotrektribu turėjusių platų molekulinį charakterizavimą, 117 pacientų, kurie be sulieto *NTRK* geno turėjo kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 54 % ir 130 pacientų, be kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 68 %.

Jungtinė pirminės analizės imtis

Jungtinę pirminės analizės imtį sudarė 302 pacientai, ir pirminiai CNS navikai į ją nebuvo įtraukti. Remiantis duomenų rinkimo nutraukimo data 2023 m. liepos mėn., gydymo laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 14,4 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 87,4 mėnesio). Penkiasdešimt trims procentams pacientų VITRAKVI skirtas 12 mėnesių arba ilgiau, 36 % VITRAKVI skirtas

24 mėnesius arba ilgiau ir 24 % VITRAKVI skirtas 36 mėnesius arba ilgiau, analizės metu tebevyko kontrolinis stebėjimas.

Analizės metu atsako trukmės mediana buvo 43,3 mėnesių (intervalas: nuo 0,0+ iki 73,7+), apskaičiuota, kad 79 % [95 % PI: 72, 85] atsakas truko 12 mėnesių arba ilgiau, 67 % [95 % PI: 60, 74] atsakas truko 24 mėnesius arba ilgiau ir 55 % [95 % PI: 47, 64] atsakas truko 36 mėnesius arba ilgiau. Aštuoniasdešimt trys procentai (83 %) [95 % PI: 79, 87] gydytų pacientų išgyveno vienerius metus po gydymo pradžios, 74 % [95 % PI: 68, 79] buvo gyvi po dvejų metų po gydymo pradžios ir 70 % [95 % PI: 64, 75] buvo gyvi po trejų metų po gydymo pradžios, o bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana analizės metu buvo 28,1 mėnesiai, išgyvenamumo ligai neprogresuojant santykinis dažnis po 1 metų siekė 62 % [95 % PI: 56, 68], po 2 metų – 54 % [95 % PI: 48, 60], o po 3 metų siekė 43 % [95 % PI: 37, 50]. Naviko dydžio pokyčio mediana jungtinėje pirminės analizės imtyje buvo 65 % sumažėjimas.

Pacientai, turintys pirminius CNS navikus

Duomenų rinkimo nutraukimo metu tarp pirminį CNS naviką turėjusių 55 pacientų patvirtintas atsakas stebėtas 15 pacientų (27 %), 3 iš 55 pacientų (5 %) nustatytas visiškas atsakas ir 12 pacientų (22 %) – dalinis atsakas. Be to, 24 pacientams (44 %) liga buvo stabili. Dvylikai pacientų (22 %) liga progresavo. Duomenų rinkimo nutraukimo metu gydymo laikotarpis svyravo nuo 1,2 iki 62,9 mėnesių ir tebesitęsė 16 iš 55 pacientų, iš kurių 15 pacientų taikytas gydymas ligai progresavus.

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vėžiu sergantiems pacientams skyrus VITRAKVI kapsules, didžiausia larotrektrinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekta praėjus maždaug 1 val. po suvartojimo. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 3 val., pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 8 dienas, kai sisteminis kaupimasis yra 1,6 kartų didesnis. Vartojant rekomenduojamą 100 mg dozę du kartus per parą pusiausvyrinės koncentracijos aritmetinis vidurkis ($\pm$ standartinis nuokrypis) C_{max} ir paros AUC suaugusiems buvo atitinkamai 914 ± 445 ng/ml ir 5410 ± 3813 ng $\times$ val./ml. *In vitro* tyrimai rodo, kad larotrektrinibas nėra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

In vitro tyrimai rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas larotrektrinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 ir nėra tikėtina, kad jis veiks šių CYP substratų klirensą.

In vitro tyrimai rodo, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai larotrektrinibas neslopina nešiklių BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ir MATE2-K bei nėra tikėtina, kad jis veiks šių nešiklių substratų klirensą.

Absorbcija

VITRAKVI tiekiamas kapsulės ir geriamojo tirpalo forma.

Vidutinis absoliutus biologinis larotrektrinibo prieinamumas buvo 34 % (intervalas: nuo 32 % iki 37 %) po vienkartinės 100 mg geriamosios dozės. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems geriamojo tirpalo formos larotrektrinibo AUC buvo panašus į kapsulės; geriamojo tirpalo C_{max} buvo 36 % didesnė. Sveikiems tiriamiesiems skyrus VITRAKVI po riebaus ir kaloringo maisto, larotrektrinibo C_{max} sumažėjo maždaug 35 % be poveikio AUC, palyginti su C_{max} ir AUC prieš tai naktį nevalgius.

Kitų skrandžio pH didinančių vaistinių preparatų poveikis larotrektribui

Larotrektribo tirpumas priklauso nuo pH. *In vitro* tyrimai rodo, kad virškinimo traktui būdingame skysčių tūryje larotrektribas visiškai ištirpsta esant visam virškinimo trakto pH intervalui. Todėl pH keičiančių vaistinių preparatų poveikis larotrektribui nėra tikėtinas.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną *i.v.* mikrosekiklių kartu su 100 mg geriamąja doze, larotrektribo vidutinis pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiems tiriamiesiems buvo 48 l. Maždaug 70 % larotrektribo *in vitro* jungėsi prie žmogaus plazmos baltymų nepriklausomai nuo vaistinio preparato koncentracijos. Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,9.

Biotransformacija

Larotrektribas daugiausiai metabolizuojamas CYP3A4/5 *in vitro*. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotrektribo dozę nustatyta, kad pagrindiniai radioaktyvūs vaistinio preparato komponentai kraujotakoje buvo nepakitęs larotrektribas (19 %) ir O-gliukuronidas, kuris susidaro praradus hidroksipirolidino-urėjos dalį (26 %).

Eliminacija

Vėžiui sergančių pacientų, gydomų 100 mg du kartus per parą VITRAKVI doze, larotrektribo pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo maždaug 3 valandos. Į veną suleidus *i.v.* mikrosekiklių kartu su 100 mg geriamąja VITRAKVI doze, larotrektribo vidutinis klirensas (KL) buvo maždaug 34 l/val.

Šalinimas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotrektribo dozę, 58 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis, 39 % – su šlapimu, o į veną suleidus *i.v.* mikrosekiklių dozę kartu su 100 mg geriamąja larotrektribo doze, 35 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis, 53 % – su šlapimu. Suleidus *i.v.* mikrosekiklio dozę, su šlapimu pasišalino 29 % nepakitusios formos vaistinio preparato; tai rodo, kad tiesioginis išsiskyrimas per inkstus sudarė 29 % bendro klirensa.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive (AUC) ir didžiausia larotrektribo koncentracija plazmoje (C_{max}) sveikiems suaugusiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę buvo proporcingi dozei, vartojant iki 400 mg ir šiek tiek daugiau nei proporcingi, vartojant 600-900 mg dozes.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, ekspozicija (C_{max} ir AUC) vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą, buvo didesnė nei suaugusiems (≥ 18 metų amžiaus), vartojantiems 100 mg 2 kartus per parą dozę (žr. 8 lentelę). Duomenys, apibrėžiantys ekspoziciją mažiems vaikams (nuo 1 mėnesio iki < 2 metų amžiaus) vartojant rekomenduojamą dozę, yra riboti (n = 40).

8 lentelė. Ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC 1 dieną^a) pacientams, sugrupuotiems pagal amžių, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą dozės

Amžiaus grupė	n=348 ^b	Skirtumas kartais, lyginant su > 18 metų amžiaus pacientais ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
Nuo 1 iki < 3 mėnesių	9	4,2	4,5
Nuo 3 iki < 6 mėnesių	4	2,6	2,5
Nuo 6 iki < 12 mėnesių	18	2,5	1,9
Nuo 1 iki < 2 metų	9	2,0	1,4
Nuo 2 iki < 6 metų	31	2,0	1,4
Nuo 6 iki < 12 metų	26	1,5	1,2
Nuo 12 iki < 18 metų	27	1,2	1,0
≥ 18 metų	224	1,0	1,0

^a plotas po koncentracijos plazmoje-laiko kreivę 24-ių valandų laikotarpiu 1 dieną

^b pacientų skaičius, esant duomenų rinkimo nutraukimo datai 2020 m. lapkričio 26 d.

^c skirtumas kartais, lyginant nurodytą amžiaus grupę su > 18 metų grupe. Skirtumas kartais lygus 1-ui nurodo, kad nėra skirtumo.

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvus žmones nepakanka. FK duomenų turima tik apie 2 pacientus, vyresnius kaip 65 metų.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatytas lengvas (*Child Pugh A*), vidutinio sunkumo (*Child Pugh B*) ir sunkus (*Child Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių kepenų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektinibo dozė. Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytas atitinkamai 1,3, 2 ir 3,2 karto larotrektinibo AUC_{0-inf} padidėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. $C_{\max}$ šiek tiek padidėjo: atitinkamai 1,1, 1,1 ir 1,5 kartų.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys dializės reikalaujančia galutinės stadijos inkstų liga, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių inkstų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektinibo dozė. Tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas larotrektinibo $C_{\max}$ ir AUC_{0-inf} padidėjimas atitinkamai 1,25 ir 1,46 kartų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Kitos ypatingosios populiacijos

Lytis neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos larotrektinibo farmakokinetikai. Nepakako duomenų, kad būtų galima tirti galimą rasės įtaką sisteminei larotrektinibo ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Sisteminis toksinis poveikis vertintas tyrimais, kurių metu žiurkėms ir beždžionėms iki 3 mėnesių kasdien sušerta vaistinio preparato. Odos pažeidimų, dėl kurių reikėjo riboti dozę, nustatyta tik žiurkėms; jie buvo dažniausia stipimo ir sergamumo priežastis. Beždžionėms odos pažeidimų nenustatyta.

Dėl klinikinių toksinio poveikio virškinimo traktui požymių dozę reikėjo riboti beždžionėms. Žiurkėms nustatytas sunkus toksinis poveikis (STD10) duodant dozes, dėl kurių susidaro 1-2 kartus didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Beždžionėms duodant dozes, dėl kurių susidaro >10 kartų didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, reikšmingo sisteminio toksinio poveikio nenustatyta.

Toksinis poveikis embrionui / teratogeninis poveikis

Organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms ir triušėms duodant joms toksiškas dozes, t. y. dozes, dėl kurių susidaro 32 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (triušėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio ir toksinio poveikio vaisiui nenustatyta. Larotreklinibas prasiskverbia pro abiejų rūšių gyvūnų placentą.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Larotreklinibo vaisingumo tyrimų neatlikta. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose larotreklinibas neturėjo histologinio poveikio žiurkių patinų bei beždžionių patinų reprodukcijos organams duodant didžiausias tirtas dozes, dėl kurių susidaro maždaug 7 kartus (žiurkių patinams) ir 10 kartų (beždžionių patinams) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Taip pat larotreklinibas neturėjo poveikio žiurkių spermatogenezei.

1 mėnesio kartotinių dozių tyrime su žiurkėmis nustatyta mažiau geltonkūnių, padidėjęs rudos nebuvo dažnis ir sumažėjęs gimdos svoris su gimdos atrofija, bet poveikis buvo grįžtamas. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis bei beždžionėmis duodant dozes, dėl kurių susidaro maždaug 3 kartus (žiurkių patelėms) ir 17 kartų (beždžionių patelėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

Larotreklinibo skirta žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 70 paros po atsivedimo (PpA). Laikotarpiu prieš nujunkymą nustatytas kritimas (prieš 21 PpA), duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 2,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Augimo ir nervų sistemos sutrikimų pastebėta duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 0,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Prieš nujunkymą kūno masė mažiau augo jaunikliams patinėliams ir patelėms; po nujunkymo patelėms ji padidėjo pasibaigus ekspozicijai, tačiau patinėliams kūno masė augo mažiau ir po nujunkymo bei augimas neatsistatė. Patinėlių augimo sumažėjimas buvo susijęs su vėlesniu brendimu. Nervų sistemos sutrikimai (t. y., pakitęs galinių letenų funkcionalumas ir tikėtinas padažnėjęs akių vokų užmerkimas) iš dalies normalizavosi. Duodant dideles dozes taip pat pranešta apie sumažėjusį vaikingumo dažnį, nepaisant normalaus poravimosi.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Larotreklinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Atvirkštinės bakterijų mutacijos (*Ames*) tyrimais ir *in vitro* žinduolių mutagenozės tyrimais larotreklinibo mutageniškumo nenustatyta. Duodant didžiausią toleruojamą 500 mg/kg dozę, *in vivo* pelių mikrobranduolių bandyme larotreklinibo rodiklis buvo neigiamas.

Saugumo farmakologija

Larotreklinibo saugumo farmakologija vertinta keliais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, kuriais tirtas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, CNS, kvėpavimo ir virškinimo trakto sistemoms įvairių rūšių gyvūnams. Larotreklinibas neturėjo neigiamo poveikio hemodinamikos rodikliams ir EKG intervalams telemetru stebimoms beždžionėms esant ekspozicijai (C_{max}), maždaug 6 kartus viršijančiai gydomąją ekspoziciją žmogui. Nenustatyta larotreklinibo neurologinio poveikio suaugusių gyvūnų (žiurkių, pelių, *Cynomolgus* rūšies makakų) elgsenai, kai ekspozicija (C_{max}) buvo bent 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui. Larotreklinibas neveikė žiurkių kvėpavimo funkcijos esant ekspozicijai (C_{max}), bent 8 kartus didesnei už gydomąją ekspoziciją žmogui. Žiurkėms larotreklinibas pagreitino tranzitą per žarnyną ir padidino skrandžio sekreciją bei rūgštingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Išgrynintas vanduo
Sacharozė
Hidroksipropilbetadeksas 0,69
Glicerolis (E 422)
Sorbitolis (E 420)
Natrio citratas (E 331)
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (E 339)
Citrinų rūgštis (E 330)
Propilenglikolis (E 1520)
Kalio sorbatas (E 202)
Metilo parahidroksibenzoatas (E 218)
Citrusinių vaisių skonio aromatinė medžiaga
Natūralaus skonio aromatinė medžiaga

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmą kartą atidarius: 30 parų.
Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos (III tipo) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) užsukamu dangteliu su polietileniniu (PE) šilumai atspariu sluoksniu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas su 100 ml geriamojo tirpalo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija

Geriamasis švirkštas

- Naudokite tinkamą geriamąjį švirkštą su CE žymėjimu bei buteliuko adapterį (28 mm skersmens), jei taikytina.
 - Kai tūris yra mažesnis kaip 1 ml, naudokite 1 ml geriamąjį švirkštą su 0,1 ml padalomis.
 - Kai tūris yra 1 ml ir didesnis, naudokite 5 ml geriamąjį švirkštą su 0,2 ml padalomis.
- Atidarykite buteliuką: paspauskite buteliuko dangtelį ir pasukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Įveskite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį ir pasistenkite, kad jis gerai užsifiksuotų.
- Paimkite geriamąjį švirkštą ir užtikrinkite, kad stūmoklis nuspaustas iki galo. Įstatykite geriamąjį švirkštą į adapterio angą. Apverskite buteliuką.
- Įtraukite į geriamąjį švirkštą mažą kiekį tirpalo traukdami stūmoklį žemyn, tada pastumkite stūmoklį aukštyn, kad pašalintumėte burbuliukus.
- Traukite stūmoklį žemyn iki padalos žymos, atitinkančios gydytojo skirtą ml kiekį.
- Apverskite buteliuką kakleliu aukštyn ir ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio.
- Lėtai spauskite stūmoklį nukreipdami skystį link vidinės skruosto pusės, kad būtų galima natūraliai jį praryti.
- Uždenkite buteliuką gamintojo buteliuko dangteliu (palikdami adapterį įstatytą).

Nosies-skrandžio maitinimo vamzdelis

- Naudokite tinkamą nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Išorinį nosies-skrandžio maitinimo vamzdelio skersmenį reikia parinkti atsižvelgiant į paciento savybes. Tipinis vamzdelio skersmuo, vamzdelio ilgis ir išvestinis užpildymo tūris pateikti 9 lentelėje.
- Reikia sustabdyti maitinimą ir praplauti vamzdelį ne mažiau kaip 10 ml vandens. PASTABA. Išimtis, susijusias su naujagimiais ir pacientais, kuriems ribojami skysčiai, žr. papunktyje žemiau.
- VITRAKVI į nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį reikia suleisti naudojant tinkamą švirkštą. Reikia vėl praplauti vamzdelį ne mažiau kaip 10 ml vandens, kad būtų užtikrintas vaistinio preparato patekimas ir išvalytas vamzdelis. Naujagimiams ir vaikams, kuriems ribojami skysčiai, praplovimui gali reikėti minimalaus 0,5-1 ml tūrio arba prapūsti oru, kad būtų užtikrintas VITRAKVI patekimas.
- Tęskite maitinimą.

9 lentelė. Rekomenduojami vamzdelio matmenys pagal amžiaus grupę

Pacientas	Vamzdelio skersmuo standartiniams mišiniams	Vamzdelio skersmuo tiršties mišiniams	Vamzdelio ilgis (cm)	Vamzdelio užpildymo tūris (ml)
Naujagimiai	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Vaikai	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Suaugusieji	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. liepos 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrektrinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrektrinibo (*larotrectinibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 2 mg natrio benzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Bespalvis arba geltonas, arba oranžinis, arba raudonas, arba rusvos spalvos tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VITRAKVI monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems yra solidinių navikų, turinčių sulietą neurotrofinės tirozino receptorių kinazės (*NTRK*) geną,

- kai liga yra vietiškai išplitusi, metastazavusi arba manoma, kad chirurginė rezekcija pablogins būklę ir
- kai nėra kitų tinkamų gydymo variantų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VITRAKVI turi pradėti gydytojai, turintys vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI reikia validuotu testu patikrinti, ar naviko mėginyje yra sulietas *NTRK* genas.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 100 mg larotrektrinibo du kartus per parą, kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Vaikų populiacija

Pacientams vaikams dozės parenkamos pagal kūno paviršiaus plotą (KPP). Rekomenduojama dozė pacientams vaikams yra 100 mg/m² larotrektrinibo du kartus per parą (viena dozė neturi viršyti 100 mg), kol ima progresuoti liga arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus dozę, pacientui negalima vienu metu vartoti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę. Pacientai turi vartoti kitą dozę kitą kartą pagal gydymo režimą. Jeigu po dozės vartojimo pacientas vemia, negalima vartoti papildomos dozės norint kompensuoti išvemtą dozę.

Dozės koregavimas

Visų 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju dozės koreguoti nereikia, nors patartina atidžiai stebėti, ar nestiprėja toksinis poveikis.

Visų 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, nesusijusių su kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimais nuo normos, atveju:

- VITRAKVI vartojimą reikia sustabdyti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki pradinio lygio arba iki 1 laipsnio. Jei nepageidaujama reakcija praėjo per 4 savaites, toliau skirti kitą koreguotą dozę.
- Jei nepageidaujama reakcija nepraėjo per 4 savaites, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės koregavimas	Suaugusieji ir pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas ne mažesnis kaip 1,0 m²	Pacientai vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip 1,0 m²
Pirmasis	po 75 mg du kartus per parą	po 75 mg/m ² du kartus per parą
Antrasis	po 50 mg du kartus per parą	po 50 mg/m ² du kartus per parą
Trečiasis	po 100 mg vieną kartą per parą	po 25 mg/m ² du kartus per parą ^a

^a Pacientams vaikams, vartojantiems 25 mg/m² du kartus per parą, šią dozę reikia toliau vartoti net ir tuo atveju, kai gydymo metu kūno paviršiaus plotas tampa didesnis nei 1,0 m². Po trečiojo dozės koregavimo didžiausia dozė turi būti 25 mg/m² du kartus per parą.

Pacientams, kurie netoleruoja VITRAKVI po trijų dozės koregavimų, VITRAKVI vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Rekomenduojamas dozės koregavimas esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos gydymo VITRAKVI metu pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas VITRAKVI dozės koregavimas ir gydymas, esant kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimams nuo normos

Laboratoriniai rodikliai	Rekomenduojamos priemonės
2 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 3 \times \text{VNR}$ ir $\leq 5 \times \text{VNR}$)	- Pastebėję 2 laipsnio toksiinį poveikį, dažnai atlikite nuoseklius laboratorinius vertinimus, iki kol jis praeis, siekdami nustatyti, ar reikia sustabdyti vaistinio preparato vartojimą arba sumažinti dozę.
3 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 5 \times \text{VNR}$ ir $\leq 20 \times \text{VNR}$) arba 4 laipsnio ALT ir (arba) AST ($> 20 \times \text{VNR}$), bilirubinas $\leq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. Jei nepageidaujama reakcija nepraeina, visiškai nutraukite gydymą. - Jei nepageidaujamos reakcijos praeina, toliau skirkite kitą koreguotą dozę. Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Visiškai nutraukite gydymą, jei vėl pradėjus gydymą ALT ir (arba) AST aktyvumas padidėja iki 4 laipsnio.
ALT ir (arba) AST $\geq 3 \times \text{VNR}$ bilirubinas $\geq 2 \times \text{VNR}$	- Sustabdykite gydymą ir dažnai stebėkite kepenų funkciją, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki buvusios pradinio vertinimo metu. - Apsvarstykite galimybę visiškai nutraukti gydymą. - Gydymą reikia tęsti tik pacientams, kuriems nauda yra didesnė už riziką. - Jei gydymas tęsiamas, toliau skirkite kitą mažesnę dozę. Tęsiant gydymą reikia dažnai stebėti kepenų funkciją. - Jei tęsiant gydymą vėl pasireiškė nepageidaujama reakcija, gydymą visiškai nutraukite.

ALT alaninaminotransferazė
AST aspartataminotransferazė
VNR viršutinė normos riba

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) arba sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinę VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (*Child-Pugh A*), dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Jei būtinas vartojimas kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, VITRAKVI dozę reikia sumažinti 50 %. Nutraukus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus laikotarpiui, atitinkančiam 3-5 pusinės eliminacijos laikus, reikia toliau skirti VITRAKVI dozę, vartotą prieš pradedant gydymą CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

VITRAKVI skirtas vartoti per burną.

VITRAKVI tiekiamas kapsulės arba geriamojo tirpalo formomis, kurioms būdingas lygiavertis biologinis prieinamumas ir juos galima vartoti pakaitomis.

Geriamąjį tirpalą reikia vartoti per burną, naudojant 1 ml arba 5 ml geriamąjį švirkštą arba nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį.

- Vartojant mažesnes kaip 1 ml dozes reikia naudoti 1 ml geriamąjį švirkštą. Apskaičiuotą dozės tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios 0,1 ml vertės.
- Vartojant 1 ml ir didesnes dozes reikia naudoti 5 ml geriamąjį švirkštą. Dozės tūris skaičiuojamas suapvalinant iki artimiausios 0,2 ml vertės.
- VITRAKVI negalima maišyti su maitinimo mišiniais, jeigu jo skiriama per nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Maišymas su maitinimo mišiniais gali užkimšti vamzdelius.
- Geriamųjų švirkštų ir maitinimo vamzdelių naudojimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

Geriamąjį tirpalą galima vartoti su maistu arba atskirai, bet jo negalima vartoti kartu su greipfrutais arba greipfrutų sultimis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Efektyvumas pagal naviko tipą

VITRAKVI nauda nustatyta atliekant vienos grupės tyrimus, apimančius nedidelę pacientų, kurių navikai turi sulietus *NTRK* genus, grupę. Palankus VITRAKVI poveikis buvo nustatytas remiantis bendru atsako dažniu ir atsako trukme ribotam skaičiui navikų tipų. Poveikis gali būti kiekybiškai skirtingas priklausomai nuo naviko tipo, taip pat nuo kartu esančių genetinių pokyčių (žr. 5.1 skyrių). Dėl šių priežasčių VITRAKVI reikia vartoti tik jei nėra kitų kliniškai naudingų gydymo variantų arba kai tokie gydymo variantai jau išnaudoti (t. y. nėra kitų tinkamų gydymo variantų).

Neurologinės reakcijos

Larotreklinibu gydomiems pacientams nustatyta neurologinių reakcijų, įskaitant galvos svaigimą, sutrikusią eiseną ir paresteziją (žr. 4.8 skyrių). Dauguma neurologinių reakcijų prasidėjo per pirmuosius tris gydymo mėnesius. Reikia apsvarstyti, ar sustabdyti VITRAKVI vartojimą, sumažinti dozę arba jį nutraukti, atsižvelgiant į šių simptomų sunkumą ir užsitęsimą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems larotreklinibu, nustatyta kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimų nuo normos, įskaitant ALT, AST, šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų ALT ir AST aktyvumas padidėjo per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Suaugusiems pacientams nustatyti toksinio poveikio kepenims atvejai su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2x$ VNR bilirubino padidėjimu. Pacientams, kuriems padidėja kepenų transaminazių aktyvumas, koreguokite dozę, sustabdykite arba visiškai nutraukite VITRAKVI vartojimą, atsižvelgdami į sunkumo laipsnį (žr. 4.2 skyrių).

Reikia stebėti kepenų funkciją, įskaitant ALT, AST, ŠF ir bilirubiną, prieš pirmąją dozę, tada kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį, vėliau kas mėnesį kitus 6 gydymo mėnesius, o po to periodiškai gydymo metu. Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas, reikia tirti dažniau (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A4/P-gp induktoriais

Dėl sumažėjusios ekspozicijos rizikos reikia vengti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp induktorių vartojimo kartu su VITRAKVI (žr. 4.5 skyrių).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą VITRAKVI vartojimo metu ir ne trumpiau kaip vieną mėnesį po gydymo sustabdymo (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaukiančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines medžiagas

Natrio benzoatas: kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 2 mg natrio benzoato.

Natris: šio vaistinio preparato 5 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis larotrektribui

CYP3A, P-gp ir BCRP inhibitorių poveikis larotrektribui

Larotrektribas yra citochromo P450 (CYP) 3A, P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, P-gp ir BCRP inhibitoriais (pvz., atazanaviru, klaritromicinu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, troleandomicinu, vorikonazolu arba greipfrutais), gali padidėti larotrektribo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 skyrių).

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 7 paras kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 200 mg itraconazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus ir P-gp bei BCRP inhibitoriaus) doze kartą per parą, larotrektribo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 2,8 kartų ir 4,3 kartų.

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad kartu pavartojus vieną 100 mg VITRAKVI dozę su viena 600 mg rifampicino (P-gp bei BCRP inhibitoriaus), larotrektribo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,8 kartų ir 1,7 kartų.

CYP3A ir P-gp induktorių poveikis larotrektribui

Vartojant VITRAKVI kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais ir stipriais P-gp induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu arba paprastąja jonažole), gali sumažėti larotrektribo koncentracija plazmoje, todėl to reikia vengti (žr. 4.4 skyrių). Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad 11 parų kartu vartojant po vieną 100 mg VITRAKVI dozę su 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A ir P-gp induktoriaus) doze vieną kartą per parą, larotrektribo C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 71 % ir 81 %. Klinikinių duomenų apie vidutinio stiprumo induktorius nėra, tačiau tikėtinas larotrektribo ekspozicijos sumažėjimas.

Larotreklinibo poveikis kitoms medžiagoms

Larotreklinibo poveikis CYP3A substratams

Sveikų suaugusių tiriamųjų klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant VITRAKVI (100 mg du kartus per parą 10 parų), geriamojo midazolamo $C_{\max}$ ir AUC padidėjo 1,7 karto, palyginti su vien midazolamu; tai rodo, kad larotreklinibas yra silpnas CYP3A inhibitorius.

VITRAKVI vartojantiems pacientams kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas (pvz., alfentanilio, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, fentanilio, pimoizido, chinidino, sirolimuzo arba takrolimuzo) reikia atsargiai. Jeigu VITRAKVI vartojantiems pacientams reikia kartu vartoti CYP3A substratų, kurių mažas terapinis intervalas, dėl nepageidaujamų reakcijų gali reikėti sumažinti CYP3A substratų dozes.

Larotreklinibo poveikis CYP2B6 substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas indukuoja CYP2B6. Vartojant larotreklinibo kartu su CYP2B6 substratais (pvz., bupropionu, efavirenu), gali sumažėti jų ekspozicija.

Larotreklinibo poveikis kitiems nešiklių substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas yra OATP1B1 inhibitorius. Klinikinių tyrimų vaistinio preparato sąveikai su OATP1B1 substratais ištirti neatlikta, todėl negalima atmesti galimybės, kad larotreklinibo skiriant su OATP1B1 substratais (pvz., valsartanu, statinais) gali padidėti jų ekspozicija.

Larotreklinibo poveikis PXR reguliuojamų fermentų substratams

In vitro tyrimai rodo, kad larotreklinibas yra silpnas PXR reguliuojamų fermentų induktorius (pvz., CYP2C šeimos ir UGT). Larotreklinibo vartojimas kartu su CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19 substratais (pvz., repaglinidu, varfarinu, tolbutamidu arba omeprazolu) gali sumažinti jų ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, negalima atmesti žalos vaisiui rizikos, kai larotreklinibas skiriamas nėščiai moteriai. Prieš pradėdant gydymą VITRAKVI vaisingo amžiaus moterys turi atlikti nėštumo testą.

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės. Kadangi šiuo metu nežinoma, ar larotreklinibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, moterims, vartojančioms sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų, reikia patarti taikyti papildomą barjerinį metodą.

Vaisingo amžiaus vyrams su nesilaikančia vaisingo amžiaus partnere reikia nurodyti naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VITRAKVI metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie larotreklinibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu VITRAKVI geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar larotrektnibas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Žindymas turi būti nutrauktas gydymo VITRAKVI metu ir 3 dienas po paskutinės dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie larotrektnibo poveikį vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu reikšmingo poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VITRAKVI turi vidutinį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gauta pranešimų apie larotrektnibu gydomiems pacientams per pirmuosius 3 gydymo mėnesius pasireiškusi svaigulį ir nuovargį (daugiausia 1-ojo ir 2-ojo laipsnių). Šiuo laikotarpiu tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reikia patarti pacientams nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol bus visiškai tikri, kad gydymas VITRAKVI jiems tokio neigiamo poveikio neturi (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios VITRAKVI nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) mažėjančio dažnio tvarka buvo ALT aktyvumo padidėjimas (35 %), AST aktyvumo padidėjimas (32 %), vėmimas (29 %), anemija (28 %), vidurių užkietėjimas (27 %), viduriavimas (26 %), pykinimas (23 %), nuovargis (22 %) ir svaigulys (20 %).

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 2 laipsnio arba 3 laipsnio. Nustatytos aukščiausio laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (2 %), ALT aktyvumo padidėjimo (1 %), AST aktyvumo padidėjimo, sumažėjusio leukocitų skaičiaus, sumažėjusio trombocitų skaičiaus, raumenų silpnumo ir šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje (po $< 1\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo 4 laipsnio. Aukščiausio nustatyto – 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (6 %), padidėjęs kūno svoris (4 %), viduriavimas (3 %), eisenos sutrikimas ir vėmimas (po 1 %), ir nuovargis, svaigulys, parestezija, pykinimas, mialgija ir vidurių užkietėjimas (po $< 1\%$).

Visiškai nutraukti VITRAKVI vartojimą dėl gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reakcijų, nuspręsta 2 % pacientų (po 2 atvejus dėl sumažėjusio neutrofilų skaičiaus, ALT aktyvumo padidėjimo ir AST aktyvumo padidėjimo, po 1 atvejį dėl eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo). Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, atsirado per tris pirmuosius gydymo mėnesius.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

VITRAKVI saugumas vertintas 361 pacientui, sergančiam vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną, viename iš trijų – 1-ojo, 2-ojo („NAVIGATE“) ir 3-iojo („SCOUT“) tebevykstančių klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Saugumo populiaciją sudarė pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 39,0 metai (intervalas: 0; 90), o 37 % pacientų buvo vaikai. Bendrosios saugumo populiacijos (n = 361) gydymo laiko mediana buvo 13,1 mėnesio (intervalas: 0,1; 76,4).

VITRAKVI gydomiems pacientams (n = 361) nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pateikiamos 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (bendroji saugumo populiacija, n = 361) ir poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Visų laipsnių	3 ir 4 laipsnių
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	
	Dažnas	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) ^a Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) ^{a, b}
	Nedažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija) ^{a, b}
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys	
	Dažnas	Eisenos sutrikimas Parestezija	Eisenos sutrikimas
	Nedažnas		Svaigulys Parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	
	Dažnas	Disgeuzija ^c	Viduriavimas
	Nedažnas		Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Kepenų pažeidimas ^d	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija	
	Dažnas	Raumenų silpnumas	
	Nedažnas		Mialgija Raumenų silpnumas ^{a, b}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	
	Nedažnas		Nuovargis
Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	
	Dažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ^a Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ^a Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)

	Nedažnas		Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje ^{a, b}
--	----------	--	---

^a pranešta apie 4 laipsnio reakcijas

^b kiekvieno laipsnio dažnis buvo mažesnis nei < 1 %

^c nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų „disgeuzija“ sąvoka apima teiktinus terminus „disgeuzija“ ir „skonio sutrikimas“

^d įeina ALT / AST ≥ 3x VNR ir bilirubino ≥ 2 x VNR atvejai

4 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, apie kurias pranešta rekomenduojamomis VITRAKVI dozėmis gydomiems pacientams vaikams, sergantiems vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną (n = 135); visų laipsnių

Organų sistemų klasė	Dažnis	Kūdikiams ir maži vaikai (n = 43) ^a	Vaikai (n = 67) ^b	Paaugliai (n = 25) ^c	Pacientai vaikai (n = 135)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija)	Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius (neutropenija) Sumažėjęs leukocitų skaičius (leukopenija) Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)
	Dažnas		Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	Sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija)	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas			Svaigulys	
	Dažnas	Svaigulys	Svaigulys Parestezija Eisenos sutrikimas	Parestezija Eisenos sutrikimas	Svaigulys Parestezija Eisenos sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Viduriavimas
	Dažnas		Disgeuzija		Disgeuzija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas		Mialgija	Mialgija	Mialgija
	Dažnas		Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas	Raumenų silpnumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis	Nuovargis

Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas
		Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
		Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)	Padidėjęs svoris (nenormalus svorio augimas)
		Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje

^a Kūdikiai / maži vaikai (nuo 28 dienų iki 23 mėnesių): buvo pranešta apie 5-ias 4 laipsnio sumažėjusio neutrofilų skaičiaus (neutropenijos) reakcijas ir 2 šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo kraujyje reakcijas. 3 laipsnio reakcijos, įskaitant 11 neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenija) atvejų, 4 ALT aktyvumo padidėjimo atvejus, po 3 anemijos bei padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo) atvejus ir po 2 padidėjusios šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje, viduriavimo ir vėmimo atvejus bei 1 AST aktyvumo padidėjimo atvejį.

^b Vaikai (nuo 2 iki 11 metų): pranešta apie 1 4 laipsnio leukocitų skaičiaus sumažėjimą. Buvo pranešta apie 8-is 3 laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo (neutropenijos) atvejus, po 2 anemijos, viduriavimo ir vėmimo atvejus ir po 1 ALT aktyvumo padidėjimo, AST aktyvumo padidėjimo, eisenos sutrikimo, padidėjusio svorio (nenormalaus svorio augimo), parestezijos ir mialgijos atvejį.

^c Paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų): nepranešta apie 4 laipsnio reakcijas. Pranešta apie 3 laipsnio reakcijas: po 1 atvejį padidėjusio ALT aktyvumo, padidėjusio AST aktyvumo, nuovargio, eisenos sutrikimo ir raumenų silpnumo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Neurologinės reakcijos

Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatyta didžiausio laipsnio neurologinė nepageidaujama reakcija buvo 3 arba 4 laipsnio, ji nustatyta 10 (3 %) pacientų, tai buvo eisenos sutrikimas (4 pacientai, 1 %), svaigulys (3 pacientai, < 1 %) ir parestezija (3 pacientai, < 1 %). Bendrasis svaigulio pasireiškimo dažnis buvo 20 %, parestezijos – 6 % ir eisenos sutrikimo – 5 %. Neurologinės reakcijos, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą, buvo svaigulys (1 %), eisenos sutrikimas (< 1 %) ir parestezija (< 1 %). Vienam pacientui dėl 3 laipsnio eisenos sutrikimo gydymas visiškai nutrauktas. Visais atvejais, išskyrus vieną, pacientai, kuriems įrodytas priešnavikinis poveikis ir kuriems reikėjo sumažinti dozę, sugebėjo toliau vartoti sumažintą ir (arba) rečiau skiriamą dozę (žr. 4.4 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydomiems VITRAKVI, nustatyti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos, įskaitant ALT, AST, ŠF aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimą.

Bendroje saugumo duomenų bazėje (n = 361) nustatytas didžiausio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas 7 pacientams (2 %) ir AST aktyvumo padidėjimas 4 pacientams (1 %). 3 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 25 (7 %) ir 22 pacientams (6 %). 3 laipsnio padidėjimas dažniausiai buvo laikinas, pasireiškiantis per pirmus tris gydymo mėnesius ir iki 3-4 mėnesio susilpnėjantis iki 1 laipsnio. 2 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 35 (10 %) ir 32 pacientams (9 %), 1 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 173 (48 %) ir 177 pacientams (49 %).

Dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo reikėjo koreguoti dozę arba sustabdyti vartojimą atitinkamai 24 (7 %) ir 21 pacientui (6 %) (žr. 4.4 skyrių). Dviem pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas, vienam pacientui dėl 3 laipsnio ALT ir 3 laipsnio AST aktyvumo padidėjimo.

Suaugusiems pacientams nustatyta toksinio poveikio kepenims atvejų su 2, 3 arba 4 sunkumo laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu bei $\geq 2 \times$ VNR bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais VITRAKVI vartojimas buvo sustabdytas ir toliau buvo tęsiamas skiriant mažesnę dozę, kitais atvejais gydymas buvo visiškai nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie ypatingąsias populiacijas

Vaikų populiacija

Iš 361 VITRAKVI gydyto paciento 135 (37 %) buvo nuo gimimo iki < 18 metų amžiaus (n = 13 nuo gimimo iki < 3 mėnesių, n = 4 nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 mėnesių, n = 17 nuo ≥ 6 mėnesių iki < 12 mėnesių, n = 9 nuo ≥ 12 mėnesių iki < 2 metų, n = 31 nuo ≥ 2 metų iki < 6 metų, n = 36 nuo ≥ 6 metų iki < 12 metų, n = 25 nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir praėjo nekoreguojant VITRAKVI dozės arba nenutraukiant vartojimo. 3 arba 4 sunkumo laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebimos < 6 metų amžiaus pacientams. Apie jas buvo pranešta 69 % pacientų nuo gimimo iki < 3 mėnesių ir 44 % pacientų nuo ≥ 3 mėnesių iki < 6 metų. Pranešta, kad dėl neutrofilų kiekio sumažėjimo prireikė nutraukti tiriamojo vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba sustabdyti vaistinio preparato vartojimą.

Senyvi pacientai

Iš 361 VITRAKVI gydyto bendrosios saugumo populiacijos paciento 69 (19 %) pacientai buvo 65 metų arba vyresni ir 22 pacientai (6 %) buvo 75 metų arba vyresni. Saugumo duomenys senyviems pacientams (≥ 65 metų) atitinka jaunesnių pacientų duomenis. Svaigulio (30 % palyginti su 28 % visiems suaugusiesiems), anemijos (35 % palyginti su 27 % visiems suaugusiesiems), viduriavimo (25 % palyginti su 22 % visiems suaugusiesiems), raumenų silpnumo (13 % palyginti su 10 % visiems suaugusiesiems), sumažėjusio trombocitų skaičiaus (12 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems), eisenos sutrikimo (9 % palyginti su 5 % visiems suaugusiesiems) ir disgeuzijos (9 % palyginti su 6 % visiems suaugusiesiems) nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė 65 metų ar vyresniems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

VITRAKVI perdozavimo patirtis ribota. Perdozavimo simptomai neištirti. Perdozavimo atveju gydytojai turi taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės ir imunomoduliuojančios medžiagos, antineoplazinės medžiagos, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX12.

Veikimo mechanizmas

Larotreklinibas – tai su adenzintrifosfatu (angl. ATP) konkuruojantis ir selektyvus tropomiozino receptorių kinazės (TRK) inhibitorius, kuris buvo tikslingai sukurtas tam, kad neveiktų kinazių, kurios nėra jo taikiny. Larotreklinibo taikiny – TRK baltymų grupė, įskaitant TRKA, TRKB ir TRKC, kuriuos koduoja atitinkamai *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genai. Naudojant išgrynintų imunofermentinių tyrimų plokšteles, larotreklinibas slopino TRKA, TRKB ir TRKC, kai maksimalios slopinamosios koncentracijos IC₅₀ vertės buvo 5-11 nM. Vienintelis nespecifinis kinazės aktyvumas pasireiškė esant 100 kartų didesnei koncentracijai. Tiriant *in vitro* ir *in vivo* navikų modelius, nustatytas larotreklinibo priešnavikinis poveikis ląstelėse, kurios pasižymi būdingu TRK baltymų aktyvinimu, kurį sukelia sulieti genai, šių baltymų reguliuojamojo domeno delecija, arba ląstelėse, kuriose yra per didelė TRK baltymo raiška.

Žmogaus genų *NTRK1*, *NTRK2* ir *NTRK3* genetinė rekombinacija, įvykstant šių genų susiliejimui su kitu genu, bei nepasislenkant skaitymo rėmeliui, lemia sulietų onkogeninių TRK baltymų raišką. Šie susidarę nauji rekombinantiniai onkogeniniai baltymai išreiškiami su nukrypimais, skatinančiais būdingą kinazės veikimą, dėl kurio suaktyvėja tolesnio proceso ląstelių signalizavimo mechanizmai, dalyvaujantys ląstelių vešėjime ir išgyvenamume ir dėl ko išsivysto teigiamo sulieto TRK geno suliejimo nulemtas vėžys.

Buvo stebėtos įgytos atsparumo mutacijos po progresavimo vartojant TRK inhibitorius. Larotreklinibas minimaliai veikė ląstelių linijose su taškinėmis mutacijomis TRKA kinazės domene, įskaitant kliniškai nustatytą įgytą atsparumo mutaciją G595R. Taškinės TRKC kinazės domeno mutacijos, susijusios su kliniškai nustatytu įgytuoju atsparumu larotreklinibui, apima mutacijas G623R, G696A ir F617L.

Pirminio atsparumo larotreklinibui molekulinės priežastys nežinomos. Todėl nežinoma ar onkogenezę skatinančių veiksnių buvimas kartu su sulietu *NTRK* genu, veikia TRK slopinimo efektyvumą. Bet kokių kartu esančių genetinių pokyčių įvertintas poveikis larotreklinibo veiksmingumui pateikiamas žemiau (žr. klinikinis veiksmingumas).

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

36 sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, suvartojusiems nuo 100 mg iki 900 mg vienkartinės dozės, VITRAKVI nepailgino QT intervalo iki kurio nors kliniškai reikšmingo lygio. 200 mg dozė atitinka didžiausią ekspoziciją (C_{max}), panašią į nustatytą skiriant 100 mg larotreklinibo du kartus per parą esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vartojant VITRAKVI pastebėtas QTcF intervalo sutrumpėjimas, maksimalus vidutinis poveikis nustatytas praėjus 3 ir 24 valandoms po C_{max} , QTcF intervalo geometrinis vidurkis nuo pradinio įvertinimo sumažėjo -13,2 ms (intervalas: nuo -10 iki -15,6 ms). Šių duomenų klinikinė reikšmė neiširta.

Klinikinis veiksmingumas

Tyrimų apžvalga

VITRAKVI veiksmingumas ir saugumas tirtas atliekant tris daugiacentrius, atvirusius, vienos grupės klininius tyrimus su vėžiu sergančiais suaugusiaisiais ir vaikais (5 lentelė). Tyrimai yra tęsiami. Pacientams su dokumentuotu *NTRK* geno suliejimu ir be jos leista dalyvauti 1-ajame ir 3-iajame tyrimuose („SCOUT“). Pacientai, įtraukti į 2-ąjį tyrimą („NAVIGATE“) turėjo sirgti vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną. Remiantis 2023 m. liepos mėn. duomenimis, jungtinės pirminės veiksmingumo analizės imtis apima 302 pacientus, sergančius vėžiu, turinčiu sulietą TRK geną, įtrauktus į tris tyrimus, kurių ligą buvo galima įvertinti pagal RECIST v1.1, kurie turėjo ne CNS pirminį naviką ir kuriems skirta bent viena larotreklinibo dozė. Šiems pacientams anksčiau turėjo būti taikytas standartinis gydymas, atitinkantis jų naviko tipą ir ligos stadiją arba kuriems, tyrėjo nuomone, reikėjo atlikti radikalią chirurginę operaciją (pvz., galūnės amputaciją, veido rezekciją arba paralyžių sukeliančią procedūrą) arba kurie, tikėtina, netoleravo arba neturėjo kliniškai reikšmingos naudos iš prieinamo standartinio gydymo, esant progresavusiai ligai. Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo bendrasis atsako dažnis (BAD) ir atsako trukmė (AT), nustatyti koduoti duomenis nagrinėjusio nepriklausomo priežiūros komiteto (KNPK).

Be to, 55 pacientai, pradinio vertinimo metu turėję pirminius CNS navikus, kurių ligą buvo galima įvertinti, buvo gydomi 2-ajame tyrime („NAVIGATE“) ir į 3-iajame tyrime („SCOUT“). Keturiasdešimčiai iš 55 pacientų su pirminiu CNS naviku anksčiau taikytas vėžio gydymas (chirurginė operacija, spindulinė terapija ir (arba) ankstesnis sisteminis gydymas). Navikų atsaką vertino tyrėjas pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus.

Sulieti *NTRK* genai audinių mėginiuose identifikuoti molekuliniais tyrimų metodais: naujos kartos sekoskaita (angl. *next generation sequencing*, NGS) taikyta 320 pacientų, polimerazės grandininė reakcija (PGR) (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) taikyta 14 pacientų, fluorescencine *in situ* hibridizacija (angl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) taikyta 18 pacientų, kiti tyrimų metodai

(sekoskaita, „NanoString“ technologija, „Sanger“ sekoskaita arba chromosomų mikrogardelių analizė) taikyti 5 pacientams.

5 lentelė. Klinikiniai tyrimai, įtraukti į veiksmingumo gydant solidinius ir pirminius CNS navikus analizes

Tyrimo pavadinimas, modelis ir pacientų populiacija	Dozė ir forma	Navikų, įtrauktų į veiksmingumo analizę, tipai	n
1-asis tyrimas NCT02122913 1 fazės atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; išplėtimo fazėje tiramiesiems turėjo būti navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu - Suaugę pacientai (≥ 18 metų), turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	Dozės iki 200 mg vieną arba du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Skyd liaukės (n = 4) Seilių liaukų (n = 3) GIST (n = 2) ^a Minkštųjų audinių sarkoma (n = 2) NSPV (n = 1) ^{b, c} Nežinomas pirminis vėžys (n = 1)	13
2-asis tyrimas „NAVIGATE“ NCT02576431 2 fazės tarptautinis atvirasis samplaikinis (angl. <i>basket</i>) navikų tyrimas - Suaugusieji ir ≥ 12 metų vaikai, turintys išplitusių solidinių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu	100 mg du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	NSPV (n = 29) ^{b, c} Minkštųjų audinių sarkoma (n = 28) Skyd liaukės (n = 26) ^b Seilių liaukų (n = 24) Storosios žarnos (n = 24) Pirminis CNS (n = 19) Melanoma (n = 10) ^b Krūties, nesekrecinis (n = 9) ^b Kasos (n = 7) Krūties, sekrecinis (n = 5) Cholangiokarcinoma (n = 4) GIST (n = 3) ^a Skrandžio (n = 3) Priešinės liaukos (n = 2) Apendikso, Atipinis karcinoidinis plaučių vėžys, Kaulų sarkoma, Gimdos kaklelio, Kepenų ^e , Dvylikapirštės žarnos, Išorinio klausos kanalo ^b , Stemplės, SPV ^{b, d} , Tiesiosios žarnos, Sėklidžių ^b , Užkrūčio liaukos, Nežinomas pirminis vėžys, Urotelio, Gimdos (po n = 1)	208
3-iasis tyrimas „SCOUT“ NCT02637687 1/2 fazės tarptautinis atvirasis dozės didinimo ir išplėtimo tyrimas; 2 fazės išplėtimo kohortoje tiramieji turėjo turėti išplitusių navikų su sulietu <i>NTRK</i> genu, įskaitant vietiskai išplitusią infantilinę fibrosarkomą - Pacientai vaikai nuo gimimo iki 21 metų, sergantys išplitusiu vėžiu arba turintys pirminių CNS navikų	Dozės iki 100 mg/m ² du kartus per parą (25 mg, 100 mg kapsulės arba 20 mg/ml geriamasis tirpalas)	Infantilinė fibrosarkoma (n = 49) Minkštųjų audinių sarkoma (n = 42) ^b Pirminis CNS (n = 36) Įgimta mezoblastinė nefroma (n = 2) Kaulų sarkoma (n = 2) Krūties, sekrecinis, Gimdos kaklelio, Lipofibromatozė, Melanoma, Skyd liaukės (po n = 1)	136
Bendrasis pacientų skaičius (n)*			357

* įeina 302 pacientai, kurių navikų atsaką įvertino NPK ir 55 pacientai, turintys pirminių CNS navikų (įskaitant astrocitomą, gangliogliomą, glioblastomą, gliomą, glioneuronų navikus, neuronų ir mišrius neuronų-glijos navikus ir primityvų neuroektoderminį naviką, nenurodyta), kurių navikų atsaką įvertino tyrėjas

^a GIST: angl. *gastrointestinal stromal tumour*, virškinimo trakto stromos navikas

^b metastazės galvos smegenyse nustatytos kai kuriems pacientams, kuriems yra šių tipų navikai: plaučių (NSPV, SPV), skydliaukės, melanoma, krūties (nesekrecinis), išorinio klausos kanalo, minkštųjų audinių sarkoma ir sėklidžių

^c NSPV: nesmulkiąstelinis plaučių vėžys

^d SPV: smulkiąstelinis plaučių vėžys

^e hepatoceliulinė karcinoma

I jungtinę analizę įtrauktų 302 pacientų, turėjusių solidinių navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana: 44 metai (0-90 metų intervalas); 33 % < 18 metų amžiaus ir 67 % ≥ 18 metų; 55 % baltaodžių ir 47 % vyrų; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (88 %), 2 (10 %) arba 3 (2 %) balai. Devyniasdešimt vienam procentui pacientų anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžtas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Iš jų 71 % anksčiau taikytas sisteminis gydymas ir anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1. Dvidešimt šešiams procentams visų pacientų anksčiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas. Iš šių 302 pacientų dažniausi navikų tipai buvo minkštųjų audinių sarkoma (24 %), infantilinė fibrosarkoma (16 %), plaučių vėžys (11 %), skydliaukės vėžys (10 %), seilių liaukų navikas (9 %) ir storosios žarnos vėžys (8 %).

Tyrėjo įvertintos 55 pacientų, turėjusių pirminių CNS navikų su sulietu *NTRK* genu, pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 11 metų (0-79 metų intervalas); 38 pacientai < 18 metų amžiaus, 17 pacientų ≥ 18 metų, 36 pacientai baltaodžiai ir 27 pacientai vyrai; vertinimas pagal ECOG PS: 0-1 (47 pacientai) arba 2 (5 pacientai). Penkiasdešimt dviem (95 %) pacientams anksčiau taikytas vėžio gydymas, apibrėžiamas kaip chirurginė operacija, spindulinė terapija arba sisteminis gydymas. Anksčiau taikyto sisteminio gydymo režimo mediana buvo 1.

Veiksmingumo rezultatai

Jungtiniai veiksmingumo rezultatai pagal bendrą atsako dažnį, atsako trukmę ir laiką iki pirmojo atsako, pirminėje analizės populiacijoje (n = 302) ir su *post-hoc* pirminių CNS navikų (n = 55) populiacija, kurios kartu susidaro jungtinę populiaciją (n = 357), pateikiami 6 lentelėje ir 7 lentelėje.

6 lentelė. Jungtiniai veiksmingumo rezultatai gydant solidinius navikus įskaitant ir išskyrus pirminius CNS navikus

Veiksmingumo rodiklis	Solidinių navikų analizė išskyrus pirminius CNS navikus (n = 302) ^a	Solidinių navikų analizė įskaitant pirminius CNS navikus (n = 357) ^{a, b}
Bendras atsako dažnis (BAD) % (n) [95 % PI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54; 64]
Visiškas atsakas (VA)	22 % (65)	19 % (68)
Visiškas patologinis atsakas ^c	6 % (17)	5 % (17)
Dalinis atsakas (DA)	37 % (113)	35 % (125)
Laikas iki pirmojo atsako (mediana, mėn.) [intervalas]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Atsako trukmė (mediana, mėn.) [intervalas]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% , kai trukmė ≥ 12 mėnesių	79 %	78 %
% , kai trukmė ≥ 24 mėnesiai	67 %	65 %
% , kai trukmė ≥ 36 mėnesiai	55 %	54 %
% , kai trukmė ≥ 48 mėnesiai	48 %	47 %

+ tebevykdoma

^a Nepriklausomo priežiūros komiteto solidinių navikų, išskyrus pirminius CNS navikus, analizė pagal RECIST v1.1 (302 pacientai).

^b Tyrėjo vertinimas pagal RANO arba RECIST v1.1 pirminių CNS navikų kriterijus (55 pacientai).

^c Visiškas patologinis atsakas – tai VA, pasiektas pacientams, kuriems po gydymo larotreklinibu ir paskesnės chirurginės rezekcijos atlikus pooperacinį pataloginį vertinimą nerasta gyvybingų naviko ląstelių ir piktybinio proceso paveiktų kraštų.

Šių pacientų geriausias priešoperacinis atsakas po operacijos buvo perklasifikuotas priskiriant patologinio VA kategorijai pagal RECIST v1.1 kriterijus.

7 lentelė. Bendrasis atsako dažnis ir atsako trukmė pagal naviko tipą*

Naviko tipas	Pacientai (n = 357)	BAD ^a		AT			Intervalas (mėnesiai)
		%	95 % PI	Mėnesiai			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Minkštųjų audinių sarkoma	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Pirminis CNS	55	27 %	16 %; 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NĮ
Infantilinė fibrosarkoma	49	94 %	83 %; 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plaučių	32	66 %	47 %; 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Skydliaukės	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Seilių liaukos	27	81 %	62 %; 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Storosios žarnos	24	46 %	26 %; 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Krūtys	15						
Nesekrecinis ^c	9	33 %	7 %; 70 %	67 %	NP	NP	7,4; 12,5+
Sekrecinis ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanoma	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NP	NP	1,9+; 23,2+
Kasos	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Virškinimo trakto stromos navikas	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kaulų sarkoma	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Igimta mezoblastinė nefroma	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Gimdos kaklelio	2	50 %	1 %, 99 %	NP	NP	NP	2,1+; 2,1+
Nežinomas pirminis vėžys	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Išorinio klausos kanalo	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NP	33,8+; 33,8+

AT: atsako trukmė

NĮ: neįmanoma įvertinti

NP: nepasiekta

* nėra duomenų apie šių tipų navikus: cholangiokarcinomą (n = 4); skrandžio (n = 3); prostatos (n = 2); apendikso, kepenų, dvylikapirštės žarnos, lipofibromatozę, stemplės, tiesiosios žarnos, sėklidžių, užkrūčio liaukos, urotelio, gimdos (po n = 1) + reiškia, kad atsakas tęsiasi

^a įvertinta pagal nepriklausomo priežiūros komiteto analizę pagal RECIST v1.1 visiems navikų tipams, išskyrus pacientus su pirminiu CNS naviku, kurie vertinti tyrėjo pagal RANO arba RECIST v1.1 kriterijus

^b su 3 visiškais, 2 daliniais atsakais

^c su 1 visišku, 2 daliniu atsaku

Kadangi vėžys, turintis sulietą TRK geną, pasitaiko retai, tirti įvairių tipų navikų turintys pacientai. Kai kurių tipų navikų turinčių pacientų buvo nedaug, todėl negalima tiksliai įvertinti BAD kiekvienam naviko tipui. BAD bendroje populiacijoje gali neatspindėti tikėtino atsako konkrečiam naviko tipui.

Suaugusiųjų subpopuliacijoje (n = 220) BAD buvo 50 %. Vaikų subpopuliacijoje (n = 137) BAD buvo 72 %.

Iš 247 pacientų, prieš gydymą larotrektribu turėjusių platų molekulinį charakterizavimą, 117 pacientų, kurie be sulieto *NTRK* geno turėjo kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 54 % ir 130 pacientų, be kitų genetinių pokyčių, BAD buvo 68 %.

Jungtinė pirminės analizės imtis

Jungtinę pirminės analizės imtį sudarė 302 pacientai, ir pirminiai CNS navikai į ją nebuvo įtraukti. Remiantis duomenų rinkimo nutraukimo data 2023 m. liepos mėn., gydymo laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 14,4 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 87,4 mėnesio). Penkiasdešimt trims procentams pacientų VITRAKVI skirtas 12 mėnesių arba ilgiau, 36 % VITRAKVI skirtas 24 mėnesius arba ilgiau ir 24 % VITRAKVI skirtas 36 mėnesius arba ilgiau, analizės metu tebevyko kontrolinis stebėjimas.

Analizės metu atsako trukmės mediana buvo 43,3 mėnesių (intervalas: nuo 0,0+ iki 73,7+), apskaičiuota, kad 79 % [95 % PI: 72, 85] atsakas truko 12 mėnesių arba ilgiau, 67 % [95 % PI: 60, 74] atsakas truko 24 mėnesius arba ilgiau ir 55 % [95 % PI: 47, 64] atsakas truko 36 mėnesius arba ilgiau. Aštuoniasdešimt trys procentai (83 %) [95 % PI: 79, 87] gydytų pacientų išgyveno vienerius metus po gydymo pradžios, 74 % [95 % PI: 68, 79] buvo gyvi po dvejų metų po gydymo pradžios ir 70 % [95 % PI: 64, 75] buvo gyvi po trejų metų po gydymo pradžios, o bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana analizės metu buvo 28,1 mėnesiai, išgyvenamumo ligai neprogresuojant santykinis dažnis po 1 metų siekė 62 % [95 % PI: 56, 68], po 2 metų – 54 % [95 % PI: 48, 60], o po 3 metų siekė 43 % [95 % PI: 37, 50]. Naviko dydžio pokyčio mediana jungtinėje pirminės analizės imtyje buvo 65 % sumažėjimas.

Pacientai, turintys pirminius CNS navikus

Duomenų rinkimo nutraukimo metu tarp pirminį CNS naviką turėjusių 55 pacientų patvirtintas atsakas stebėtas 15 pacientų (27 %), 3 iš 55 pacientų (5 %) nustatytas visiškas atsakas ir 12 pacientų (22 %) – dalinis atsakas. Be to, 24 pacientams (44 %) liga buvo stabili. Dvylikai pacientų (22 %) liga progresavo. Duomenų rinkimo nutraukimo metu gydymo laikotarpis svyravo nuo 1,2 iki 62,9 mėnesių ir tebesitęsė 16 iš 55 pacientų, iš kurių 15 pacientų taikytas gydymas ligai progresavus.

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vėžiu sergantiems pacientams skyrus VITRAKVI kapsules, didžiausia larotrektinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekta praėjus maždaug 1 val. po suvartojimo. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 3 val., pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 8 dienas, kai sisteminis kaupimasis yra 1,6 kartų didesnis. Vartojant rekomenduojamą 100 mg dozę du kartus per parą pusiausvyrinės koncentracijos aritmetinis vidurkis ($\pm$ standartinis nuokrypis) C_{max} ir paros AUC suaugusiems buvo atitinkamai 914 ± 445 ng/ml ir 5410 ± 3813 ng $\times$ val./ml. *In vitro* tyrimai rodo, kad larotrektinibas nėra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

In vitro tyrimai rodo, kad kliniškai reikšmingomis koncentracijomis vartojamas larotrektinibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 ir nėra tikėtina, kad jis veiks šių CYP substratų klirensą.

In vitro tyrimai rodo, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai larotrektinibas neslopina nešiklių BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ir MATE2-K bei nėra tikėtina, kad jis veiks šių nešiklių substratų klirensą.

Absorbciija

VITRAKVI tiekiamas kapsulės ir geriamojo tirpalo forma.

Vidutinis absoliutus biologinis larotreklinibo prieinamumas buvo 34 % (intervalas: nuo 32 % iki 37 %) po vienkartinės 100 mg geriamosios dozės. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems geriamojo tirpalo formos larotreklinibo AUC buvo panašus į kapsulės; geriamojo tirpalo C_{max} buvo 36 % didesnė. Sveikiems tiriamiesiems skyrus VITRAKVI po riebaus ir kaloringo maisto, larotreklinibo C_{max} sumažėjo maždaug 35 % be poveikio AUC, palyginti su C_{max} ir AUC prieš tai naktį nevalgius.

Kitų skrandžio pH didinančių vaistinių preparatų poveikis larotreklinibui

Larotreklinibo tirpumas priklauso nuo pH. *In vitro* tyrimai rodo, kad virškinimo traktui būdingame skysčių tūryje larotreklinibas visiškai ištirpsta esant visam virškinimo trakto pH intervalui. Todėl pH keičiančių vaistinių preparatų poveikis larotreklinibui nėra tikėtinas.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną *i.v.* mikrosekilių kartu su 100 mg geriamąja doze, larotreklinibo vidutinis pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiems tiriamiesiems buvo 48 l. Maždaug 70 % larotreklinibo *in vitro* jungėsi prie žmogaus plazmos baltymų nepriklausomai nuo vaistinio preparato koncentracijos. Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,9.

Biotransformacija

Larotreklinibas daugiausiai metabolizuojamas CYP3A4/5 *in vitro*. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotreklinibo dozę nustatyta, kad pagrindiniai radioaktyvūs vaistinio preparato komponentai kraujotakoje buvo nepakitęs larotreklinibas (19 %) ir O-gliukuronidas, kuris susidaro praradus hidroksipirolidino-urėjos dalį (26 %).

Eliminacija

Vėžiu sergančių pacientų, gydomų 100 mg du kartus per parą VITRAKVI doze, larotreklinibo pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo maždaug 3 valandos. Į veną suleidus *i.v.* mikrosekilių kartu su 100 mg geriamąja VITRAKVI doze, larotreklinibo vidutinis klirensas (KL) buvo maždaug 34 l/val.

Šalinimas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems išgėrus vieną 100 mg radioaktyviu izotopu žymėto larotreklinibo dozę, 58 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis, 39 % – su šlapimu, o į veną suleidus *i.v.* mikrosekilių dozę kartu su 100 mg geriamąja larotreklinibo doze, 35 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis, 53 % – su šlapimu. Suleidus *i.v.* mikrosekilių dozę, su šlapimu pašalinano 29 % nepakitusios formos vaistinio preparato; tai rodo, kad tiesioginis išsiskyrimas per inkstus sudarė 29 % bendro klirensa.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive (AUC) ir didžiausia larotreklinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) sveikiems suaugusiems tiriamiesiems suvartojus vieną dozę buvo proporcingi dozei, vartojant iki 400 mg ir šiek tiek daugiau nei proporcingi, vartojant 600-900 mg dozes.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą, buvo didesnė nei suaugusiesiems (≥ 18 metų amžiaus), vartojantiems 100 mg 2 kartus per parą dozę (žr. 8 lentelę). Duomenys, apibrėžiantys ekspoziciją mažiems vaikams (nuo 1 mėnesio iki < 2 metų amžiaus) vartojant rekomenduojamą dozę, yra riboti ($n = 40$).

8 lentelė. Ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC 1 dieną^a) pacientams, sugrupuotiems pagal amžių, vartojantiems rekomenduojamą 100 mg/m² dozę, neviršijančią 100 mg 2 kartus per parą dozės

Amžiaus grupė	n=348 ^b	Skirtumas kartais, lyginant su > 18 metų amžiaus pacientais ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
Nuo 1 iki < 3 mėnesių	9	4,2	4,5
Nuo 3 iki < 6 mėnesių	4	2,6	2,5
Nuo 6 iki < 12 mėnesių	18	2,5	1,9
Nuo 1 iki < 2 metų	9	2,0	1,4
Nuo 2 iki < 6 metų	31	2,0	1,4
Nuo 6 iki < 12 metų	26	1,5	1,2
Nuo 12 iki < 18 metų	27	1,2	1,0
≥ 18 metų	224	1,0	1,0

^a plotas po koncentracijos plazmoje-laiko kreivę 24-ių valandų laikotarpiu 1 dieną

^b pacientų skaičius, esant duomenų rinkimo nutraukimo datai 2020 m. lapkričio 26 d.

^c skirtumas kartais, lyginant nurodytą amžiaus grupę su > 18 metų grupe. Skirtumas kartais lygus 1-ui nurodo, kad nėra skirtumo.

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvus žmones nepakanka. FK duomenų turima tik apie 2 pacientus, vyresnius kaip 65 metų.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatytas lengvas (*Child Pugh A*), vidutinio sunkumo (*Child Pugh B*) ir sunkus (*Child Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių kepenų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektrinibo dozė. Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytas atitinkamai 1,3, 2 ir 3,2 karto larotrektrinibo AUC_{0-inf} padidėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. $C_{\max}$ šiek tiek padidėjo: atitinkamai 1,1, 1,1 ir 1,5 kartų.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Atliktas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys dializės reikalaujančia galutinės stadijos inkstų liga, ir sveiki suaugę kontroliniai tiriamieji, kurių inkstų funkcija normali, parinkti pagal panašų amžių, kūno masės indeksą ir lytį. Visiems tiriamiesiems skirta viena 100 mg larotrektrinibo dozė. Tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas larotrektrinibo $C_{\max}$ ir AUC_{0-inf} padidėjimas atitinkamai 1,25 ir 1,46 kartų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

Kitos ypatingosios populiacijos

Lytis neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos larotrektrinibo farmakokinetikai. Nepakako duomenų, kad būtų galima tirti galimą rasės įtaką sisteminei larotrektrinibo ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Sisteminis toksinis poveikis vertintas tyrimais, kurių metu žiurkėms ir beždžionėms iki 3 mėnesių kasdien sušerta vaistinio preparato. Odos pažeidimų, dėl kurių reikėjo riboti dozę, nustatyta tik žiurkėms; jie buvo dažniausia stipimo ir sergamumo priežastis. Beždžionėms odos pažeidimų nenustatyta.

Dėl klinikinių toksinio poveikio virškinimo traktui požymių dozę reikėjo riboti beždžionėms. Žiurkėms nustatytas sunkus toksinis poveikis (STD10) duodant dozes, dėl kurių susidaro 1-2 kartus didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Beždžionėms duodant dozes, dėl kurių susidaro >10 kartų didesnės AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, reikšmingo sisteminio toksinio poveikio nenustatyta.

Toksinis poveikis embrionui / teratogeninis poveikis

Organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms ir triušėms duodant joms toksiškas dozes, t. y. dozes, dėl kurių susidaro 32 kartus (žiurkėms) ir 16 kartų (triušėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio ir toksinio poveikio vaisiui nenustatyta. Larotreklinibą praskiskverbia pro abiejų rūšių gyvūnų placentą.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Larotreklinibo vaisingumo tyrimų neatlikta. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose larotreklinibą neturėjo histologinio poveikio žiurkių patinų bei beždžionių patinų reprodukcijos organams duodant didžiausias tirtas dozes, dėl kurių susidaro maždaug 7 kartus (žiurkių patinams) ir 10 kartų (beždžionių patinams) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę. Taip pat larotreklinibą neturėjo poveikio žiurkių spermatogenezei.

1 mėnesio kartotinių dozių tyrime su žiurkėmis nustatyta mažiau geltonkūnių, padidėjęs rujos nebuvimo dažnis ir sumažėjęs gimdos svoris su gimdos atrofija, bet poveikis buvo grįžtamas. 3 mėnesių toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis bei beždžionėmis duodant dozes, dėl kurių susidaro maždaug 3 kartus (žiurkių patelėms) ir 17 kartų (beždžionių patelėms) didesnė AUC nei žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę, poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

Larotreklinibo skirta žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 70 paros po atsivedimo (PpA). Laikotarpiu prieš nujunkymą nustatytas kritimas (prieš 21 PpA), duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 2,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Augimo ir nervų sistemos sutrikimų pastebėta duodant dozes, dėl kurių susidaro nuo 0,5 iki 4 kartų didesnė AUC nei skiriant rekomenduojamą dozę. Prieš nujunkymą kūno masė mažiau augo jaunikliams patinėliams ir patelėms; po nujunkymo patelėms ji padidėjo pasibaigus ekspozicijai, tačiau patinėliams kūno masė augo mažiau ir po nujunkymo bei augimas neatsistatė. Patinėlių augimo sumažėjimas buvo susijęs su vėlesniu brendimu. Nervų sistemos sutrikimai (t. y., pakitęs galinių letenų funkcionalumas ir tikėtinas padažnėjęs akių vokų užmerkimas) iš dalies normalizavosi. Duodant dideles dozes taip pat pranešta apie sumažėjusį vaikingumo dažnį, nepaisant normalaus poravimosi.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Larotreklinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Atvirkštinės bakterijų mutacijos (*Ames*) tyrimais ir *in vitro* žinduolių mutagenezės tyrimais larotreklinibo mutageniškumo nenustatyta. Duodant didžiausią toleruojamą 500 mg/kg dozę, *in vivo* pelių mikrobranduolių bandyme larotreklinibo rodiklis buvo neigiamas.

Saugumo farmakologija

Larotreklinibo saugumo farmakologija vertinta keliais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, kuriais tirtas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, CNS, kvėpavimo ir virškinimo trakto sistemoms įvairių rūšių gyvūnams. Larotreklinibas neturėjo neigiamo poveikio hemodinamikos rodikliams ir EKG intervalams telemetru stebimoms beždžionėms esant ekspozicijai ($C_{\max}$), maždaug 6 kartus viršijančiai gydymą ekspoziciją žmogui. Nenustatyta larotreklinibo neurologinio poveikio suaugusių gyvūnų (žiurkių, pelių, *Cynomolgus* rūšies makakų) elgsenai, kai ekspozicija ($C_{\max}$) buvo bent 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui. Larotreklinibas neveikė žiurkių kvėpavimo funkcijos esant ekspozicijai ($C_{\max}$), bent 8 kartus didesnei už gydymą ekspoziciją žmogui. Žiurkėms larotreklinibas pagreitino tranzitą per žarnyną ir padidino skrandžio sekreciją bei rūgštingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Išgrynintas vanduo
Hidroksipropilbetadeksas 0,69
Sukralozė (E 955)
Natrio citratas (E 331)
Natrio benzoatas (E 211)
Braškių skonio aromatinė medžiaga
Citrinų rūgštis (E 330)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmą kartą atidarius: 10 parų.
Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos (III tipo) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) užsukamu dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra du buteliukai, kurių kiekviename yra po 50 ml geriamojo tirpalo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija

Geriamasis švirkštas

- Naudokite tinkamą geriamąjį švirkštą su CE žymėjimu bei buteliuko adapterį (28 mm skersmens), jei taikytina.
 - Kai tūris yra mažesnis kaip 1 ml, naudokite 1 ml geriamąjį švirkštą su 0,1 ml padalomis.
 - Kai tūris yra 1 ml ir didesnis, naudokite 5 ml geriamąjį švirkštą su 0,2 ml padalomis.
- Atidarykite buteliuką: paspauskite buteliuko dangtelį ir pasukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Įveskite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį ir pasistenkite, kad jis gerai užsifiksuotų.
- Paimkite geriamąjį švirkštą ir užtikrinkite, kad stūmoklis nuspaustas iki galo. Įstatykite geriamąjį švirkštą į adapterio angą. Apverskite buteliuką.
- Įtraukite į geriamąjį švirkštą mažą kiekį tirpalo traukdami stūmoklį žemyn, tada pastumkite stūmoklį aukštyn, kad pašalintumėte burbuliukus.
- Traukite stūmoklį žemyn iki padalos žymos, atitinkančios gydytojo skirtą ml kiekį.
- Apverskite buteliuką kakleliu aukštyn ir ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio.
- Lėtai spauskite stūmoklį nukreipdami skystį link vidinės skruosto pusės, kad būtų galima natūraliai jį praryti.
- Uždenkite buteliuką gamintojo buteliuko dangteliu (palikdami adapterį įstatytą).

Nosies-skrandžio maitinimo vamzdelis

- Naudokite tinkamą nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Išorinį nosies-skrandžio maitinimo vamzdelio skersmenį reikia parinkti atsižvelgiant į paciento savybes. Tipinis vamzdelio skersmuo, vamzdelio ilgis ir išvestinis užpildymo tūris pateikti 9 lentelėje.
- Reikia sustabdyti maitinimą ir praplauti vamzdelį ne mažiau kaip 10 ml vandens. PASTABA. Išimtis, susijusias su naujagimiais ir pacientais, kuriems ribojami skysčiai, žr. papunktyje žemiau.
- VITRAKVI į nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį reikia suleisti naudojant tinkamą švirkštą. Reikia vėl praplauti vamzdelį ne mažiau kaip 10 ml vandens, kad būtų užtikrintas vaistinio preparato patekimas ir išvalytas vamzdelis. Naujagimiams ir vaikams, kuriems ribojami skysčiai, praplovimui gali reikėti minimalaus 0,5-1 ml tūrio arba prapūsti oru, kad būtų užtikrintas VITRAKVI patekimas.
- Tęskite maitinimą.

9 lentelė. Rekomenduojami vamzdelio matmenys pagal amžiaus grupę

Pacientas	Vamzdelio skersmuo standartiniams mišiniams	Vamzdelio skersmuo tiršties mišiniams	Vamzdelio ilgis (cm)	Vamzdelio užpildymo tūris (ml)
Naujagimiai	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Vaikai	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Suaugusieji	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. liepos 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytoje Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant dar labiau patvirtinti histologiniu požiūriu nepriklausomą larotrekcinio veiksmingumą ir iširti pirminius ir antrinius atsparumo mechanizmus, registruotojas turi pateikti jungtinę padidintos tyrimo imties analizę, įskaitant galutinę LOXO-TRK-15002 („NAVIGATE“) tyrimo ataskaitą.	2025 m. kovo 31 d.
Siekiant toliau tirti larotrekcinio ilgalaikį toksiškumą ir poveikį vaikų vystymuisi, ypatingą dėmesį skiriant nervų sistemos vystymuisi, įskaitant pažinimo funkciją, registruotojas turi pateikti galutinę LOXO-TRK-15003 („SCOUT“) tyrimo ataskaitą, įskaitant 5 metų stebėjimo duomenis.	2027 m. kovo 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 25 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Nuryti visą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

VITRAKVI 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 25 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nuryti visą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 100 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Nuryti visą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

VITRAKVI 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 100 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nuryti visą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės, E 420, E 1520, E 218. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Suvartoti per 30 dienų nuo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės, E 420, E 1520, E 218. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Suvartoti per 30 dienų nuo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E 211. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 × 50 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Suvartoti per 10 dienų nuo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
larotrectinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra larotrectinibo sulfato, atitinkančio 20 mg larotrectinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E 211. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

50 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Suvartoti per 10 dienų nuo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1385/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2 D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

VITRAKVI 25 mg kietosios kapsulės VITRAKVI 100 mg kietosios kapsulės larotrectinibas (*larotrectinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI
3. Kaip vartoti VITRAKVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VITRAKVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas

Kam VITRAKVI vartojamas

VITRAKVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos larotrectinibo.

Jis vartojamas suaugusiems, paaugliams ir vaikams gydant įvairių kūno vietų solidinius navikus (vėžį), kuriuos sukelia NTRK geno (neurotrofinės tirozino receptorių kinazės) pakitimas.

VITRAKVI galima vartoti, tik jeigu

- toks vėžys yra pažengęs ar išplitęs į kitas kūno dalis arba jeigu tikėtina, kad chirurginė operacija vėžiui pašalinti gali sukelti sunkių komplikacijų **ir**
- nėra kitų tinkamų gydymo variantų.

Prieš Jums skirdamas VITRAKVI gydytojas atliks tyrimą ir patikrins, ar Jūsų NTRK gene yra pakitimas.

Kaip veikia VITRAKVI

Pacientams, kurių vėžį sukėlė pakitęs NTRK genas, dėl šio geno pakitimo organizmas gamina nenormalų baltymą, vadinamą sulietu TRK baltymu, kuris gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. VITRAKVI blokuoja sulietų TRK baltymų veikimą ir taip gali sulėtinti ar sustabdyti vėžio augimą. Taip pat vartojant vaisto vėžinis auglys gali susitraukti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl VITRAKVI veikimo arba kodėl šis vaistas Jums skirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI

VITRAKVI vartoti draudžiama, jeigu

- yra alergija larotrektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Tyrimai ir patikros

VITRAKVI gali didinti kepenų fermentų ALT ir AST aktyvumą bei bilirubino kiekį kraujyje. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tikrins ALT, AST aktyvumą bei bilirubino kiekį ir kontroliuos, kaip veikia Jūsų kepenys.

Kiti vaistai ir VITRAKVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pasakyti reikia dėl to, kad kai kurie vaistai gali turėti įtakos VITRAKVI poveikiui arba VITRAKVI gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- vaistų, vartojamų grybelinėms ar bakterinėms infekcijoms gydyti, vadinamų itraconazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, troleandomicinu;
- vaisto, vartojamo Kušingo sindromui gydyti, vadinamo ketokonazolu;
- vaistų, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti, vadinamų atazanaviru, indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, rifabutinu, efavirenzu;
- vaisto, vartojamo depresijai gydyti, vadinamo nefazodonu;
- vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti, vadinamų fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu;
- vaistažolių, vartojamų depresijai gydyti, vadinamų paprastąja jonažole;
- vaisto, vartojamo tuberkuliozei gydyti, vadinamo rifampicinu;
- vaisto, vartojamo stipriam skausmui malšinti, vadinamo alfentaniliu;
- vaistų, vartojamų organo atmetimui po organo persodinimo išvengti, vadinamų ciklosporinu, sirolimuzu, takrolimuzu;
- vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimui gydyti, vadinamo chinidinu;
- vaistų, vartojamų migrenai gydyti, vadinamų dihidroergotaminu, ergotaminu;
- vaisto, vartojamo ilgalaikiam skausmui gydyti, vadinamo fentaniliu;
- vaisto, vartojamo nevalingiems judesiams arba garsams kontroliuoti, vadinamo pimozidu;
- vaisto, padedančio mesti rūkyti, vadinamo bupropionu;
- vaistų, mažinančių cukraus kiekį kraujyje, vadinamų repaglinidu, tolbutamidu;
- vaisto, apsaugančio nuo kraujo krešulių susidarymo, vadinamo varfarinu;
- vaisto, vartojamo skrandžio rūgšties kiekiui mažinti, vadinamo omeprazolu;
- vaisto, vartojamo padėti kontroliuoti aukštą kraujospūdį, vadinamo valsartanu;
- vaistų grupės, vartojamos padėti sumažinti cholesterolio kiekį, vadinamos statinais;
- hormoninių vaistų, skirtų kontracepcijai, žr. skyrių „kontracepcija vyrams ir moterims“ žemiau.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba abejojate), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

VITRAKVI vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami VITRAKVI nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių, nes gali padidėti VITRAKVI kiekis Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

VITRAKVI vartoti nėštumo metu negalima, nes VITRAKVI poveikis negimusiam kūdikiui yra nežinomas.

Žindymas

Vartodama šį vaistą ir 3 dienas po paskutinės dozės nežindykite kūdikio. Žindyti negalima dėl to, kad nežinoma, ar VITRAKVI išsiskiria į motinos pieną.

Kontracepcija vyrams ir moterims

Vartojant šį vaistą Jums negalima pastoti.

Jeigu galite pastoti, prieš pradėdamas gydymą gydytojas turi atlikti nėštumo testą.

Turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus VITRAKVI vartojimo metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės, jeigu:

- galite pastoti. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, taip pat turite naudoti barjerinį metodą, pvz., prezervatyvą;
- turite lytinių santykių su moterimi, galinčia pastoti.

Pasitarkite su gydytoju dėl labiausiai Jums tinkamo kontracepcijos metodo.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

VITRAKVI gali sukelti svaigulį arba nuovargį. Jeigu tai pajutote, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti VITRAKVI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vaisto vartoti

Suaugusieji (nuo 18 metų)

- Rekomenduojama VITRAKVI dozė yra 100 mg (1 kapsulė po 100 mg arba 4 kapsulės po 25 mg) du kartus per parą.
- Gydytojas peržiūrės Jūsų dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Vaikai ir paaugliai

- Gydytojas parinks Jūsų vaikui tinkamą dozę pagal jo ūgį ir svorį.
- Didžiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg (1 kapsulė po 100 mg arba 4 kapsulės po 25 mg), du kartus per parą.
- Jūsų vaiko gydytojas peržiūrės dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Pacientams, kurie negali praryti kapsulių, tiekiamas VITRAKVI geriamasis tirpalas.

Kaip vartoti šį vaistą

- VITRAKVI galima vartoti kartu su maistu arba be jo.
- Vartodami šį vaistą nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių.
- VITRAKVI kapsulę prarykite visą, užgerdami stikline vandens. Kapsulės nelaužykite, nekramtykite ir netraiškykite, nes vaistas labai kartus.

Ką daryti pavartojus per didelę VITRAKVI dozę?

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Praleidus VITRAKVI dozę

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę arba jeigu pavartoję šį vaistą vėmėte. Vartokite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti VITRAKVI

Nenustokite vartoti šio vaisto, nepasitarę su gydytoju. Svarbu vartoti VITRAKVI tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite **nedelsdami kreiptis į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris šis **sunkių šalutinių poveikių**:

- jaučiate svaigulį (labai dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), dilgčiojimą, jaučiate tirpimą arba deginimą plaštakose ir pėdose, sunku normaliai vaikščioti (dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių). Tai gali būti **nervų sistemos sutrikimų** simptomai.

Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę arba sustabdyti ar nutraukti gydymą.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galite atrodyti išbalę ir justi širdies tvinksėjimą – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) simptomai;
- galite justi į gripo panašius simptomus, įskaitant karščiavimą – tai gali būti mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus (neutropenija, leukopenija) simptomai;
- šleikštulys (pykinimas arba vėmimas);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- nuovargio pojūtis;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujo tyrimuose;
- svorio padidėjimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- jums gali lengviau atsirasti kraujosruvų arba kraujavimas; tai gali būti sumažėjusio kraujo plokštelių skaičiaus (trombocitopenijos) simptomai;
- pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- raumenų silpnumas;
- padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujo tyrimuose (labai dažnas vaikams).

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- jums gali kartu pasireikšti nuovargis, viršutinės dešinės pilvo dalies skausmas, apetito praradimas, pykinimas arba vėmimas, odos arba akių pageltimas, lengvesnis kraujosruvų arba kraujavimo atsiradimas ir tamsus šlapimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti VITRAKVI

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus, kad kapsulės atrodo pažeistos, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

VITRAKVI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra larotreklinibas.

Kiekvienoje VITRAKVI 25 mg kapsulėje yra 25 mg larotreklinibo (sulfato pavidalu).

Kiekvienoje VITRAKVI 100 mg kapsulėje yra 100 mg larotreklinibo (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra

Kapsulės apvalkalas

- Želatina
- Titano dioksidas (E 171)

Spausdinimo rašalas

- Šelakas, balintas, be vaško
- Indigokarmino aliuminio dažalas (E 132)
- Titano dioksidas (E 171)
- Propilenglikolis (E 1520)
- Dimetikonas 1000

VITRAKVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

- VITRAKVI 25 mg tiekiamas baltos matinės (18 mm ilgio × 6 mm pločio) kietosios želatininės kapsulės forma. Ant kapsulės korpuso yra mėlynas „BAYER“ kryžiaus ir „25 mg“ atspaudas
- VITRAKVI 100 mg tiekiamas baltos matinės (22 mm ilgio × 7 mm pločio) kietosios želatininės kapsulės forma. Ant kapsulės korpuso yra mėlynas „BAYER“ kryžiaus ir „100 mg“ atspaudas

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 vaikų sunkiai atidaromas plastikinis buteliukas su 56 kietosiomis želatininėmis kapsulėmis.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas larotrektinibas (*larotrectinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI
3. Kaip vartoti VITRAKVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VITRAKVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas

Kam VITRAKVI vartojamas

VITRAKVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos larotrektinibo.

Jis vartojamas suaugusiems, paaugliams ir vaikams gydant įvairių kūno vietų solidinius navikus (vėžį), kuriuos sukelia NTRK geno (neurotrofinės tirozino receptorių kinazės) pakitimas.

VITRAKVI galima vartoti, tik jeigu

- toks vėžys yra pažengęs ar išplitęs į kitas kūno dalis arba jeigu tikėtina, kad chirurginė operacija vėžiui pašalinti gali sukelti sunkių komplikacijų **ir**
- nėra kitų tinkamų gydymo variantų.

Prieš Jums skirdamas VITRAKVI gydytojas atliks tyrimą ir patikrins, ar Jūsų NTRK gene yra pakitimas.

Kaip veikia VITRAKVI

Pacientams, kurių vėžį sukėlė pakitęs NTRK genas, dėl šio geno pakitimo organizmas gamina nenormalų baltymą, vadinamą sulietu TRK baltymu, kuris gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. VITRAKVI blokuoja sulietų TRK baltymų veikimą ir taip gali sulėtinti ar sustabdyti vėžio augimą. Taip pat vartojant vaisto vėžinis auglys gali susitraukti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl VITRAKVI veikimo arba kodėl šis vaistas Jums skirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI

VITRAKVI vartoti draudžiama, jeigu

- yra alergija larotrektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Tyrimai ir patikros

VITRAKVI gali didinti kepenų fermentų ALT ir AST aktyvumą bei bilirubino kiekį kraujyje. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tikrins ALT, AST aktyvumą bei bilirubino kiekį ir kontroliuos, kaip veikia Jūsų kepenys.

Kiti vaistai ir VITRAKVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pasakyti reikia dėl to, kad kai kurie vaistai gali turėti įtakos VITRAKVI poveikiui arba VITRAKVI gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- vaistų, vartojamų grybelinėms ar bakterinėms infekcijoms gydyti, vadinamų itrakonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, troleandomicinu;
- vaisto, vartojamo Kušingo sindromui gydyti, vadinamo ketokonazolu;
- vaistų, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti, vadinamų atazanaviru, indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, rifabutinu, efavirenzu;
- vaisto, vartojamo depresijai gydyti, vadinamo nefazodonu;
- vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti, vadinamų fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu;
- vaistažolių, vartojamų depresijai gydyti, vadinamų paprastąja jonažole;
- vaisto, vartojamo tuberkuliozei gydyti, vadinamo rifampicinu;
- vaisto, vartojamo stipriam skausmui malšinti, vadinamo alfentaniliu;
- vaistų, vartojamų organo atmetimui po organo persodinimo išvengti, vadinamų ciklosporinu, sirolimuzu, takrolimuzu;
- vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimui gydyti, vadinamo chinidinu;
- vaistų, vartojamų migrenai gydyti, vadinamų dihidroergotaminu, ergotaminu;
- vaisto, vartojamo ilgalaikiam skausmui gydyti, vadinamo fentaniliu;
- vaisto, vartojamo nevalingiems judesiams arba garsams kontroliuoti, vadinamo pimozidu;
- vaisto, padedančio mesti rūkyti, vadinamo bupropionu;
- vaistų, mažinančių cukraus kiekį kraujyje, vadinamų repaglinidu, tolbutamidu;
- vaisto, apsaugančio nuo kraujo krešulių susidarymo, vadinamo varfarinu;
- vaisto, vartojamo skrandžio rūgšties kiekiui mažinti, vadinamo omeprazolu;
- vaisto, vartojamo padėti kontroliuoti aukštą kraujospūdį, vadinamo valsartanu;
- vaistų grupės, vartojamos padėti sumažinti cholesterolio kiekį, vadinamos statinais;
- hormoninių vaistų, skirtų kontracepcijai, žr. skyrių „kontracepcija vyrams ir moterims“ žemiau.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba abejojate), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

VITRAKVI vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami VITRAKVI nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių, nes gali padidėti VITRAKVI kiekis Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

VITRAKVI vartoti nėštumo metu negalima, nes VITRAKVI poveikis negimusiam kūdikiui yra nežinomas.

Žindymas

Vartodama šį vaistą ir 3 dienas po paskutinės dozės nežindykite kūdikio. Žindyti negalima dėl to, kad nežinoma, ar VITRAKVI išsiskiria į motinos pieną.

Kontracepcija vyrams ir moterims

Vartojant šį vaistą Jums negalima pastoti.

Jeigu galite pastoti, prieš pradėdamas gydymą gydytojas turi atlikti nėštumo testą.

Turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus VITRAKVI vartojimo metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės, jeigu:

- galite pastoti. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, taip pat turite naudoti barjerinį metodą, pvz., prezervatyvą;
- turite lytinių santykių su moterimi, galinčia pastoti.

Pasitarkite su gydytoju dėl labiausiai Jums tinkamo kontracepcijos metodo.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

VITRAKVI gali sukelti svaigulį arba nuovargį. Jeigu tai pajutote, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

VITRAKVI sudėtyje yra

- **sacharozės**: ji gali kenkti dantims. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- **22 mg sorbitolio** 1 ml dozėje. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs ar Jūsų vaikas netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto ar prieš duodami jo savo vaikui, pasakykite gydytojui;
- **5 ml** yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) **natrį**, t. y. jis beveik neturi reikšmės;
- **1,2 mg propilenglikolio** 1 ml dozėje. Jeigu Jūsų kūdikis jaunesnis kaip 4 savaitės, prieš jam duodant šio vaisto pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, ypač jeigu kūdikiui duodama kitų vaistų, kurių sudėtyje yra propilenglikolio ar alkoholio;
- **parahidroksibenzoato**: jis gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

3. Kaip vartoti VITRAKVI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vaisto vartoti

Suaugusieji (nuo 18 metų)

- Rekomenduojama VITRAKVI dozė yra 100 mg (5 ml) du kartus per parą.
- Gydytojas peržiūrės Jūsų dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Vaikai ir paaugliai

- Gydytojas parinks Jūsų vaikui tinkamą dozę pagal jo ūgį ir svorį.
- Didžiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg (5 ml) du kartus per parą.
- Jūsų vaiko gydytojas peržiūrės dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Kaip vartoti šį vaistą

- VITRAKVI galima vartoti kartu su maistu arba be jo.
- Vartodami šį vaistą nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių.
- Kartu su šiuo vaistu Jums reikia buteliuko adapterio (28 mm skersmens) ir švirkšto, kuris gali būti naudojamas vaistams į burną suleisti. Naudokite 1 ml švirkštą su 0,1 ml padalomis dozėms, mažesnėms nei 1 ml. Naudokite 5 ml švirkštą su 0,2 ml padalomis 1 ml ir didesnėms dozėms.
 - Paspauskite buteliuko dangtelį ir pasukite jį prieš laikrodžio rodyklę, kad atidarytumėte buteliuką.
 - Įveskite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį ir pasistenkite, kad jis gerai užsifikuotų.
 - Įstumkite visą stūmoklį į švirkštą ir tada įstatykite švirkštą į adapterio angą. Apverskite buteliuką aukštyn kojomis.
 - Įtraukite į švirkštą mažą kiekį tirpalo traukdami stūmoklį žemyn, tada pastumkite stūmoklį aukštyn, kad pašalintumėte iš švirkšto didelius burbuliukus.
 - Traukite stūmoklį žemyn iki padalos žymos, atitinkančios gydytojo skirtą ml kiekį.
 - Apverskite buteliuką kakleliu aukštyn ir ištraukite švirkštą iš buteliuko adapterio.
 - Įdėkite švirkštą į burną, nukreipdami link vidinės skruosto pusės – tai padės natūraliai praryti vaistą. Lėtai spauskite stūmoklį.
 - Uždėkite buteliuko dangtelį ir sandariai užsukite buteliuką – palikite adapterį buteliuke. Jei reikia, VITRAKVI galima skirti per nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Kaip tai padaryti, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę VITRAKVI dozę?

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Praleidus VITRAKVI dozę

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę arba jeigu pavartoję šį vaistą vėmėte. Vartokite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti VITRAKVI

Nenustokite vartoti šio vaisto, nepasitarę su gydytoju. Svarbu vartoti VITRAKVI tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite **nedelsdami kreiptis į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris šis **sunkių šalutinių poveikių**:

- jaučiate svaigulį (labai dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), dilgčiojimą, jaučiate tirpimą arba deginimą plaštakose ir pėdose, sunku normaliai vaikščioti (dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių). Tai gali būti **nervų sistemos sutrikimų** simptomai.

Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę arba sustabdyti ar nutraukti gydymą.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galite atrodyti išbalę ir justi širdies tvinksnėjimą – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) simptomai;
- galite justti į gripo panašius simptomus, įskaitant karščiavimą – tai gali būti mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus (neutropenija, leukopenija) simptomai;
- šleikštulys (pykinimas arba vėmimas);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- nuovargio pojūtis;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujo tyrimuose;
- svorio padidėjimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- jums gali lengviau atsirasti kraujosruvų arba kraujavimas; tai gali būti sumažėjusio kraujo plokštelių skaičiaus (trombocitopenijos) simptomai;
- pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- raumenų silpnumas;
- padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujo tyrimuose (labai dažnas vaikams).

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- jums gali kartu pasireikšti nuovargis, viršutinės dešinės pilvo dalies skausmas, apetito praradimas, pykinimas arba vėmimas, odos arba akių pageltimas, lengvesnis kraujosruvų arba kraujavimo atsiradimas ir tamsūs šlapimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti VITRAKVI

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Atidarę buteliuką, vaistą turite suvartoti per 30 dienų nuo atidarymo.
- Jeigu buteliukas arba užsukamas buteliuko dangtelis atrodo pažeistas arba prakiuręs, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

VITRAKVI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra larotrektinibas.

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 20 mg larotrektinibo (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- Išgrynintas vanduo
- Sacharozė
- Hidroksipropilbetadeksas 0,69
- Glicerolis (E 422)
- Sorbitolis (E 420)
- Natrio citratas (E 331)
- Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas (E 339)
- Citrinų rūgštis (E 330)
- Propilenglikolis (E 1520)
- Kalio sorbatas (E 202)
- Metilo parahidroksibenzoatas (E 218)
- Citrusinių vaisių skonio aromatinė medžiaga
- Natūralaus skonio aromatinė medžiaga

Daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje, „VITRAKVI sudėtis“.

VITRAKVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

VITRAKVI yra skaidrus, geltonas arba oranžinis geriamasis tirpalas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 vaikų sunkiai atidaromas stiklinis buteliukas su 100 ml geriamojo tirpalo.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

VITRAKVI 20 mg/ml geriamasis tirpalas larotrektinibas (*larotrectinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI
3. Kaip vartoti VITRAKVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VITRAKVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra VITRAKVI ir kam jis vartojamas

Kam VITRAKVI vartojamas

VITRAKVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos larotrektinibo.

Jis vartojamas suaugusiems, paaugliams ir vaikams gydant įvairių kūno vietų solidinius navikus (vėžį), kuriuos sukelia NTRK geno (neurotrofinės tirozino receptorių kinazės) pakitimas.

VITRAKVI galima vartoti, tik jeigu

- toks vėžys yra pažengęs ar išplitęs į kitas kūno dalis arba jeigu tikėtina, kad chirurginė operacija vėžiui pašalinti gali sukelti sunkių komplikacijų **ir**
- nėra kitų tinkamų gydymo variantų.

Prieš Jums skirdamas VITRAKVI gydytojas atliks tyrimą ir patikrins, ar Jūsų NTRK gene yra pakitimas.

Kaip veikia VITRAKVI

Pacientams, kurių vėžį sukėlė pakitęs NTRK genas, dėl šio geno pakitimo organizmas gamina nenormalų baltymą, vadinamą sulietu TRK baltymu, kuris gali sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir vėžį. VITRAKVI blokuoja sulietų TRK baltymų veikimą ir taip gali sulėtinti ar sustabdyti vėžio augimą. Taip pat vartojant vaisto vėžinis auglys gali susitraukti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl VITRAKVI veikimo arba kodėl šis vaistas Jums skirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant VITRAKVI

VITRAKVI vartoti draudžiama, jeigu

- yra alergija larotrektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Tyrimai ir patikros

VITRAKVI gali didinti kepenų fermentų ALT ir AST aktyvumą bei bilirubino kiekį kraujyje. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojas tikrins ALT, AST aktyvumą bei bilirubino kiekį ir kontroliuos, kaip veikia Jūsų kepenys.

Kiti vaistai ir VITRAKVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pasakyti reikia dėl to, kad kai kurie vaistai gali turėti įtakos VITRAKVI poveikiui arba VITRAKVI gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- vaistų, vartojamų grybelinėms ar bakterinėms infekcijoms gydyti, vadinamų itraconazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, troleandomicinu;
- vaisto, vartojamo Kušingo sindromui gydyti, vadinamo ketokonazolu;
- vaistų, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti, vadinamų atazanaviru, indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, rifabutinu, efavirenzu;
- vaisto, vartojamo depresijai gydyti, vadinamo nefazodonu;
- vaistų, vartojamų epilepsijai gydyti, vadinamų fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu;
- vaistažolių, vartojamų depresijai gydyti, vadinamų paprastąja jonažole;
- vaisto, vartojamo tuberkuliozei gydyti, vadinamo rifampicinu;
- vaisto, vartojamo stipriam skausmui malšinti, vadinamo alfentaniliu;
- vaistų, vartojamų organo atmetimui po organo persodinimo išvengti, vadinamų ciklosporinu, sirolimuzu, takrolimuzu;
- vaisto, vartojamo širdies ritmo sutrikimui gydyti, vadinamo chinidinu;
- vaistų, vartojamų migrenai gydyti, vadinamų dihidroergotaminu, ergotaminu;
- vaisto, vartojamo ilgalaikiam skausmui gydyti, vadinamo fentaniliu;
- vaisto, vartojamo nevalingiems judesiams arba garsams kontroliuoti, vadinamo pimozidu;
- vaisto, padedančio mesti rūkyti, vadinamo bupropionu;
- vaistų, mažinančių cukraus kiekį kraujyje, vadinamų repaglinidu, tolbutamidu;
- vaisto, apsaugančio nuo kraujo krešulių susidarymo, vadinamo varfarinu;
- vaisto, vartojamo skrandžio rūgšties kiekiui mažinti, vadinamo omeprazolu;
- vaisto, vartojamo padėti kontroliuoti aukštą kraujospūdį, vadinamo valsartanu;
- vaistų grupės, vartojamos padėti sumažinti cholesterolio kiekį, vadinamos statinais;
- hormoninių vaistų, skirtų kontracepcijai, žr. skyrių „kontracepcija vyrams ir moterims“ žemiau.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų (arba abejojate), pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

VITRAKVI vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami VITRAKVI nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių, nes gali padidėti VITRAKVI kiekis Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

VITRAKVI vartoti nėštumo metu negalima, nes VITRAKVI poveikis negimusiam kūdikiui yra nežinomas.

Žindymas

Vartodama šį vaistą ir 3 dienas po paskutinės dozės nežindykite kūdikio. Žindyti negalima dėl to, kad nežinoma, ar VITRAKVI išsiskiria į motinos pieną.

Kontracepcija vyrams ir moterims

Vartojant šį vaistą Jums negalima pastoti.

Jeigu galite pastoti, prieš pradėdamas gydymą gydytojas turi atlikti nėštumo testą.

Turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus VITRAKVI vartojimo metu ir bent mėnesį po paskutinės dozės, jeigu:

- galite pastoti. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, taip pat turite naudoti barjerinį metodą, pvz., prezervatyvą;
- turite lytinių santykių su moterimi, galinčia pastoti.

Pasitarkite su gydytoju dėl labiausiai Jums tinkamo kontracepcijos metodo.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

VITRAKVI gali sukelti svaigulį arba nuovargį. Jeigu tai pajutote, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite prietaisų ar mechanizmų.

VITRAKVI sudėtyje yra

- 2 mg **natrlio benzoato** viename mililitre;
- 5 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) **natrlio**, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti VITRAKVI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vaisto vartoti

Suaugusieji (nuo 18 metų)

- Rekomenduojama VITRAKVI dozė yra 100 mg (5 ml) du kartus per parą.
- Gydytojas peržiūrės Jūsų dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Vaikai ir paaugliai

- Gydytojas parinks Jūsų vaikui tinkamą dozę pagal jo ūgį ir svorį.
- Didžiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg (5 ml) du kartus per parą.
- Jūsų vaiko gydytojas peržiūrės dozę ir, jei reikia, ją pakeis.

Kaip vartoti šį vaistą

- VITRAKVI galima vartoti kartu su maistu arba be jo.
 - Vartodami šį vaistą nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių.
 - Kartu su šiuo vaistu Jums reikia buteliuko adapterio (28 mm skersmens) ir švirkšto, kuris gali būti naudojamas vaistams į burną suleisti. Naudokite 1 ml švirkštą su 0,1 ml padalomis dozėms, mažesnėms nei 1 ml. Naudokite 5 ml švirkštą su 0,2 ml padalomis 1 ml ir didesnėms dozėms.
 - Paspauskite buteliuko dangtelį ir pasukite jį prieš laikrodžio rodyklę, kad atidarytumėte buteliuką.
 - Įveskite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį ir pasistenkite, kad jis gerai užsifikuotų.
 - Įstumkite visą stūmoklį į švirkštą ir tada įstatykite švirkštą į adapterio angą. Apverskite buteliuką aukštyn kojomis.
 - Įtraukite į švirkštą mažą kiekį tirpalo traukdami stūmoklį žemyn, tada pastumkite stūmoklį aukštyn, kad pašalintumėte iš švirkšto didelius burbuliukus.
 - Traukite stūmoklį žemyn iki padalos žymos, atitinkančios gydytojo skirtą ml kiekį.
 - Apverskite buteliuką kakleliu aukštyn ir ištraukite švirkštą iš buteliuko adapterio.
 - Įdėkite švirkštą į burną, nukreipdami link vidinės skruosto pusės – tai padės natūraliai praryti vaistą. Lėtai spauskite stūmoklį.
 - Uždėkite buteliuko dangtelį ir sandariai užsukite buteliuką – palikite adapterį buteliuke.
- Jei reikia, VITRAKVI galima skirti per nosies-skrandžio maitinimo vamzdelį. Kaip tai padaryti, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę VITRAKVI dozę?

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Praleidus VITRAKVI dozę

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę arba jeigu pavartoję šį vaistą vėmėte. Vartokite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti VITRAKVI

Nenustokite vartoti šio vaisto, nepasitarę su gydytoju. Svarbu vartoti VITRAKVI tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite **nedelsdami kreiptis į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris šis **sunkių šalutinių poveikių**:

- jaučiate svaigulį (labai dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), dilgčiojimą, jaučiate tirpimą arba deginimą plaštakose ir pėdose, sunku normaliai vaikščioti (dažnas šalutinis poveikis, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių). Tai gali būti **nervų sistemos sutrikimų** simptomai.

Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę arba sustabdyti ar nutraukti gydymą.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galite atrodyti išbalę ir justį širdies tvinksnėjimą – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (anemijos) simptomai;
- galite justį į gripo panašius simptomus, įskaitant karščiavimą – tai gali būti mažo baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus (neutropenija, leukopenija) simptomai;
- šleikštulys (pykinimas arba vėmimas);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- nuovargio pojūtis;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujo tyrimuose;
- svorio padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- jums gali lengviau atsirasti kraujosruvų arba kraujavimas; tai gali būti sumažėjusio kraujo plokštelių skaičiaus (trombocitopenijos) simptomai;
- pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- raumenų silpnumas;
- padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujo tyrimuose (labai dažnas vaikams).

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- jums gali kartu pasireikšti nuovargis, viršutinės dešinės pilvo dalies skausmas, apetito praradimas, pykinimas arba vėmimas, odos arba akių pageltimas, lengvesnis kraujosruvų arba kraujavimo atsiradimas ir tamsus šlapimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti VITRAKVI

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Atidarę buteliuką, vaistą turite suvartoti per 10 dienų nuo atidarymo.
- Jeigu buteliukas arba užsukamas buteliuko dangtelis atrodo pažeistas arba prakiuręs, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

VITRAKVI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra larotreklinibas.

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 20 mg larotreklinibo (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- Išgrynintas vanduo
- Hidroksipropilbetadeksas 0,69
- Sukralozė (E 955)
- Natrio citratas (E 331)
- Natrio benzoatas (E 211)
- Braškių skonio aromatinė medžiaga
- Citrinų rūgštis (E 330)

Daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje, „VITRAKVI sudėtis“.

VITRAKVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

VITRAKVI yra bespalvis arba geltonas, arba oranžinis, arba raudonas, arba rusvos spalvos geriamasis tirpalas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 2 vaikų sunkiai atidaromi stikliniai buteliukai, kurių kiekviename yra po 50 ml geriamojo tirpalo.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra „sąlyginė“. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>