

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas
VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 25 mg larotrektiniba (*larotrectinibum*).

VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 100 mg larotrektiniba (*larotrectinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas

Balta, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula, 2. izmērs (18 mm gara x 6 mm plata), ar zilu BAYER krusta un „25 mg” uzdruku uz kapsulas korpusa.

VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas

Balta, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula, 0. izmērs (22 mm gara x 7 mm plata), ar zilu BAYER krusta un „100 mg” uzdruku uz kapsulas korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

VITRAKVI monoterapija ir paredzēta pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kam piemīt neirotrofiskās tirozīna kināzes receptoru (*neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*) gēna saplūšana,

- kuriem ir slimība, kas ir lokāli progresējoša, metastātiska vai kuras ķirurģiska rezekcija izraisītu smagas sekas, un
- kuriem nav citu apmierinošu ārstēšanas iespēju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar VITRAKVI jāuzsāk ārstiem ar pieredzi pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms VITRAKVI terapijas uzsākšanas ir jāapstiprina *NTRK* gēna saplūšana audzēja paraugā, izmantojot validētu testu.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 100 mg larotrektiniba divas reizes dienā, līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Pediātriskā populācija

Devas pediātriskiem pacientiem aprēķina pēc ķermeņa virsmas laukuma (*body surface area*, BSA).

Ieteicamā deva pediātriskiem pacientiem ir 100 mg/m² larotrektiniba divas reizes dienā, reizes devai nepārsniedzot 100 mg, līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Pediātriskiem pacientiem no dzimšanas līdz mazāk nekā 3 mēnešu vecumam ieteicamā sākuma deva ir 50 mg/m² divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot vienlaicīgi divas devas, lai aizvietotu izlaisto devu.

Pacientiem jālieto nākamā deva parastajā laikā. Ja pēc zāļu lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu zāļu devu, lai aizvietotu izņemto devu.

Devas pielāgošana

Visu 2. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā var turpināt zāļu lietošanu, tomēr ieteicama rūpīga novērošana, lai pārliecinātos, ka toksicitāte nepastiprinās.

Ja rodas jebkādas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, izņemot aknu funkcijas rādītāju novirzes:

- uz laiku jāpārtrauc VITRAKVI lietošana, līdz šī nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem vai 1. pakāpei. Ja blakusparādība izzūd 4 nedēļu laikā, atsākt zāļu lietošanu, lietojot devu no nākamā devas pielāgošanas līmeņa;
- pilnīgi jāpārtrauc VITRAKVI lietošana, ja nevēlamā blakusparādība neizzūd 4 nedēļu laikā.

Ieteicamā VITRAKVI devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā VITRAKVI devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Devas pielāgošana	Pieaugušie un pediātriskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu vismaz 1,0 m ²	Pediātriskie pacienti, kuri ir vecāki par 3 mēnešiem, ar ķermeņa virsmas laukumu, kas ir mazāks par 1,0 m ²	Pediātriskie pacienti, kuri ir jaunāki par 3 mēnešiem
Pirmā	75 mg divas reizes dienā	75 mg/m ² divas reizes dienā	25 mg/m ² divas reizes dienā
Otrā	50 mg divas reizes dienā	50 mg/m ² divas reizes dienā	-
Trešā	100 mg vienu reizi dienā	25 mg/m ² divas reizes dienā ^a	-

^a Pediātriskiem pacientiem, kuri pēc trešās devas pielāgošanas lieto devu 25 mg/m² divas reizes dienā, jāturpina nemainīga šīs devas (25 mg/m² divas reizes dienā) lietošana pat tad, ja ķermeņa virsmas laukums ārstēšanas laikā kļūst lielāks.

VITRAKVI lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes ārstēšanu ar VITRAKVI pēc trim devas pielāgošanas reizēm.

Ieteikumi devas pielāgošanai aknu funkcijas rādītāju noviržu gadījumā VITRAKVI lietošanas laikā ir sniegti 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi VITRAKVI devas pielāgošanai un rīcībai aknu funkcijas rādītāju noviržu gadījumā

Laboratoriskie rādītāji	Ieteicamā rīcība
2. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($>3x$ NAR un $\leq 5x$ NAR)	- Veikt vairākus atkārtotus laboratoriskos izmeklējumus biežos intervālos pēc 2. pakāpes toksicitātes konstatēšanas līdz tās izzušanai, lai izlemtu par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu.
3. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($>5x$ NAR un $\leq 20x$ NAR) vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($> 20x$ NAR) ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $< 2x$ NAR	- Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. Bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus, līdz toksicitāte izzūd vai samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja nevēlamā blakusparādība neizzūd. - Ja nevēlamās blakusparādības izzūd, atsākt zāļu lietošanu, lietojot devu no nākamā devas pielāgošanas līmeņa. Ārstēšana jāatsāk tikai tiem pacientiem, kuriem iespējamais ieguvums pārsniedz risku. - Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja novēro 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos pēc ārstēšanas atsākšanas.
ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 3x$ NAR ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 2x$ NAR	- Pārtraukt ārstēšanu un bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. - Apsvērt pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu. - Ārstēšana jāatsāk tikai tiem pacientiem, kuriem iespējamais ieguvums pārsniedz risku. - Atsākot zāļu lietošanu, lietot nākamo mazāko devu. Pēc ārstēšanas atsākšanas bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus. - Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja novēro šo nevēlamo blakusparādību pēc ārstēšanas atsākšanas.

ALAT alanīnaminotransferāze
ASAT aspartātaminotransferāze
NAR normas augšējā robeža

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

VITRAKVI sākuma deva jāsamazina par 50% pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) un smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Ja ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, VITRAKVI deva jāsamazina par 50%. Pēc tam, kad inhibitora lietošana ir pārtraukta uz laika periodu no 3 līdz 5 eliminācijas pusperiodiem, VITRAKVI lietošana jāatsāk ar devu, kas tika lietota pirms CYP3A4 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

VITRAKVI paredzēts iekšķīgai lietošanai.

VITRAKVI ir pieejams kapsulas vai šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā ar līdzvērtīgu perorālo biopieejamību, un šīs zāļu formas ir savstarpēji aizstājamas.

Pacientam jāiesaka norīt kapsulu veselu, uzdzerot glāzi ūdens. Rūgtās garšas dēļ kapsulu nedrīkst atvērt, sakošļāt vai sasmalcināt.

Kapsulas var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, taču jāizvairās no greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošanas uzturā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efektivitāte dažādu audzēju veidu gadījumā

VITRAKVI ieguvums ir pierādīts vienas grupas pētījumos salīdzinoši nelielam pacientu skaitam, kuru audzējiem piemīt *NTRK* gēna saplūšana. VITRAKVI labvēlīgā ietekme ir pierādīta, pamatojoties uz kopējās atbildes reakcijas rādītāju un reakcijas ilgumu ierobežotam audzēju veida skaitam. Efektivitāte var kvantitatīvi atšķirties dažādiem audzēju veidiem, kā arī vienlaicīgām ģenētiskām izmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo iemeslu dēļ VITRAKVI jālieto tikai gadījumā, ja nav citu ārstēšanas iespēju, kurām ir pierādīts klīniskais ieguvums vai ja šādām terapijas iespējām nav rezultāta (piemēram, nav apmierinošu ārstēšanas iespēju).

Neiroloģiskās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņem larotrektinību, ir ziņots par neiroloģiskām blakusparādībām, ieskaitot reiboni, gaitas traucējumus un parestēzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu neiroloģiskās blakusparādības parādījās pirmo trīs terapijas mēnešu laikā. Atkarībā no šo simptomu smaguma un ilguma jāapsver VITRAKVI lietošanas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai pilnīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem larotrektinību, novērotas aknu funkcijas rādītāju novirzes, ieskaitot ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes (SF) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās notika pirmo 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par hepatotoksicitāti, kas izpaudās kā 2., 3. vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $\geq 2 \times \text{NAR}$. Pacientiem ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos atkarībā no izmaiņu smaguma jāpārtrauc VITRAKVI lietošana uz laiku, jāpielāgo deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nepieciešams kontrolēt aknu funkcijas rādītājus, ieskaitot ALAT, ASAT, SF un bilirubīnu, pirms pirmās zāļu devas lietošanas, tad ik pēc 2 nedēļām pirmajā ārstēšanas mēnesī, pēc tam vienu reizi mēnesī nākamie 6 mēneši laikā, kā arī vēlāk periodiski terapijas laikā. Pacientiem, kuriem konstatē transamināžu līmeņa paaugstināšanos, nepieciešamas biežākas pārbaudes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4/P-gp induktoriem

Jāizvairās no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru vienlaicīgas lietošanas ar VITRAKVI, jo pastāv iedarbības samazināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, kura nav grūtniece, jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz larotrektinību

CYP3A, P-gp un BCRP inhibitoru ietekme uz larotrektinību

Larotrektinibs ir citohroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substrāts. Lietojot VITRAKVI vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, P-gp un BCRP inhibitoriem (piemēram, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, troleandomicīnu, vorikonazolu vai greipfrūtiem), larotrektiniba koncentrācija plazmā var paaugstināties (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar itakonazola (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp un BCRP inhibitors) 200 mg devu vienu reizi dienā 7 dienas pēc kārtas paaugstināja larotrektiniba $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 2,8 un 4,3 reizes.

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar vienreizēju rifampicīna (P-gp un BCRP inhibitors) 600 mg devu paaugstināja larotrektiniba $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 1,8 un 1,7 reizes.

CYP3A un P-gp induktoru ietekme uz larotrektinību

Lietojot VITRAKVI vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem un spēcīgiem P-gp induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu vai asinszāli), larotrektiniba koncentrācija plazmā var pazemināties, un no tā ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar rifampicīna (spēcīgs CYP3A un P-gp induktors) 600 mg devu vienu reizi dienā 11 dienas pēc kārtas pazemināja larotrektiniba $C_{\max}$ un AUC attiecīgi par 71% un 81%. Klīniskie dati par vidēji spēcīga induktora ietekmi nav pieejami, bet ir sagaidāma larotrektiniba iedarbības samazināšanās.

Larotrektiniba ietekme uz citām zālēm

Larotrektiniba ietekme uz CYP3A substrātiem

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka VITRAKVI lietošana (100 mg deva divas reizes dienā 10 dienas pēc kārtas) vienlaicīgi ar iekšķīgi lietotu midazolāmu paaugstināja midazolāma $C_{\max}$ un AUC 1,7 reizes salīdzinājumā ar midazolāma lietošanu monoterapijā, kas norāda, ka larotrektinibs ir vājš CYP3A inhibitors.

Lietojot CYP3A substrātus ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanilu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimoīdu, hinidīnu, sirolimu vai takrolimu) vienlaicīgi ar VITRAKVI, ir jāievēro piesardzība. Ja pacientiem, kuri lieto VITRAKVI, vienlaicīgi jālieto šie CYP3A substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu, nevēlamo blakusparādību dēļ var rasties nepieciešamība samazināt CYP3A substrātu devu.

Larotrekliniba ietekme uz CYP2B6 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs inducē CYP2B6. Larotrekliniba lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 substrātiem (piemēram, bupropionu, efavirenzu) var samazināt to sistēmisko iedarbību.

Larotrekliniba ietekme uz citiem transportieru substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs ir OATP1B1 inhibitors. Klīniskie pētījumi zāļu mijiedarbības izvērtēšanai ar OATP1B1 substrātiem nav veikti. Šī iemesla dēļ nevar izslēgt varbūtību, ka larotrekliniba vienlaicīga lietošana ar OATP1B1 substrātiem (piemēram, valsartānu, statīniem) varētu pastiprināt to iedarbību.

Larotrekliniba ietekme uz PXR regulēto enzīmu substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs ir vājš PXR regulētu enzīmu (piemēram, CYP2C grupu un UGT) induktors. Larotrekliniba lietošana vienlaicīgi ar CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 substrātiem (piemēram, repaglinīds, varfarīns, tolbutamīds vai omeprazols) var samazināt to iedarbību.

Hormonālā kontracepcija

Pašlaik nav zināms, vai larotreklinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras izmanto sistēmiskas darbības hormonālo kontracepciju, jāiesaka papildus lietot barjeras metodi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pamatojoties uz darbības mehānismu, nevar izslēgt kaitējumu auglim, lietojot larotreklinibu grūtniecības laikā. Pirms VITRAKVI terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā nepieciešams veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi. Tā kā pašlaik nav zināms, vai larotreklinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras izmanto sistēmiskas darbības hormonālo kontracepciju, jāiesaka papildus lietot barjeras metodi.

Vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, kura nav grūtniece, jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.

Grūtniecība

Dati par larotrekliniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no VITRAKVI lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai larotreklinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Terapijas laikā ar VITRAKVI un 3 dienas pēc pēdējās zāļu devas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Klīniskie dati par larotrekliniba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja būtisku ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VITRAKVI mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuri lieto larotrektinību, ziņots par reiboni un nogurumu, lielākoties 1. un 2. smaguma pakāpes, pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus šajā laika periodā. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz viņi nav pārlicinājušies, ka terapijai ar VITRAKVI nav nevēlamas ietekmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās VITRAKVI nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) sastopamības biežuma samazinājuma secībā bija ALAT līmeņa paaugstināšanās (36%), ASAT līmeņa paaugstināšanās (33%), vemšana (30%), anēmija (28%), aizcietējums (28%), caureja (27%), slikta dūša (24%), nogurums (23%) un reibonis (20%).

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija 2. vai 3. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības. 4. pakāpe bija smagākā ziņotā pakāpe tādām nevēlamām blakusparādībām kā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (2%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (1%), ASAT līmeņa paaugstināšanās, leukocītu skaita samazināšanās, trombocītu skaita samazināšanās, muskuļu vājums un sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (katrs par $< 1\%$). 3. pakāpe bija smagākā ziņotā pakāpe šādām nevēlamām blakusparādībām: anēmija (7%), ķermeņa masas palielināšanās (6%), caureja (4%), gaitas traucējumi un vemšana (katrs 1%), nogurums, reibonis, parestēzija, slikta dūša, mialģija un aizcietējums (katrs $< 1\%$).

VITRAKVI lietošanas pilnīga pārtraukšana pētījuma zāļu izraisītu nevēlamu blakusparādību dēļ bija nepieciešama 2% pacientu (2 neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās gadījumi, 2 ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi un 2 ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi; pa vienam gadījumam gaitas traucējumi un muskuļu vājums). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kuru dēļ bija nepieciešama devas samazināšana, novērotas pirmajos trīs terapijas mēnešos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

VITRAKVI drošums tika novērtēts 361 pacientam ar TRK saplūšanas pozitīvu vēzi vienā no trīs pašlaik notiekošiem klīniskajiem pētījumiem – 1., 2. pētījumā (“NAVIGATE”), 3. pētījumā („SCOUT”) un pēcreģistrācijas periodā. Kopējā drošuma populācijā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 39,0 gadi (diapazons: 0; 90), un 37% bija pediatrikās populācijas pacienti. Terapijas ilguma mediāna kopējā drošuma populācijā ($n=361$) bija 16,2 mēneši (diapazons: 0,1; 89,1). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ($n=361$) saistībā ar VITRAKVI lietošanu, ir apkopotas 3. tabulā un 4. tabulā.

Blakusparādības ir iedalītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju.

Sastopamības biežuma grupas ir definētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri ārstēti ar VITRAKVI ieteicamajā devā (kopējā drošuma populācija, $n=361$) un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Visas pakāpes	3. un 4. pakāpe
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leukocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	

	Bieži	Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) ^a Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) ^a
	Retāk		Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija) ^{a, b}
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis	
	Bieži	Gaitas traucējumi Parestēzija	Gaitas traucējumi
	Retāk		Reibonis Parestēzija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	
	Bieži	Disgeizija ^c	Caureja Vemšana
	Retāk		Slikta dūša Aizcietējums
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms	Aknu bojājums ^d	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija	
	Bieži	Muskuļu vājums	
	Retāk		Mialģija Muskuļu vājums ^{a, b}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	
	Retāk		Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās)	
	Bieži	Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās ^a Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās ^a Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās)
	Retāk		Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs ^{a, b}

^a tika ziņots par 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

^b katras pakāpes biežums bija < 1%

^c Nevēlamā blakusparādība „disgeizija” ietver vēlamos terminus „disgeizija” un „garšas sajūtas traucējumi”.

^d ietver gadījumus ar ALAT/ASAT $\geq 3 \times \text{NAR}$ un bilirubīnu $\geq 2 \times \text{NAR}$

4. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pediatriem pacientiem ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri ārstēti ar VITRAKVI ieteicamajā devā (n=135), visas pakāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Zīdaiņi un mazi bērni (n=43) ^a	Bērni (n=67) ^b	Pusaudži (n=25) ^c	Pediatrikie pacienti (n=135)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)
	Bieži		Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži			Reibonis	
	Bieži	Reibonis	Reibonis Parestēzija Gaitas traucējumi	Parestēzija Gaitas traucējumi	Reibonis Parestēzija Gaitas traucējumi
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja
	Bieži		Disgeizija		Disgeizija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži		Mialģija	Mialģija	Mialģija
	Bieži	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	Nogurums	Nogurums	Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- ^a Zīdaiņi/mazi bērni (no 28 dienām līdz 23 mēnešiem): ziņots par piecām 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās reakcijām (neitropēniju) un 2 sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs gadījumiem. 3. pakāpes reakcijas ietvēra 11 neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnijas) gadījumus, 4 ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumus, pa 3 anēmijas, caurejas un ķermeņa masas palielināšanās gadījumiem (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās), pa 2 sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs un vemšanas gadījumiem un 1 ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu.
- ^b Bērni (no 2 līdz 11 gadiem): ziņots par vienu 4. pakāpes leukocītu skaita samazināšanās gadījumu. Tika ziņots par deviņiem 3. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnijas) gadījumiem, 4 ķermeņa masas palielināšanās gadījumiem (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās), pa 2 ALAT līmeņa paaugstināšanās, anēmijas, caurejas un vemšanas gadījumiem un pa 1 ASAT līmeņa paaugstināšanās, gaitas traucējumu, parestēzijas un mialģijas gadījumam.
- ^c Pusaudži (no 12 līdz < 18 gadi): netika ziņots par 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. 3. pakāpes reakcijas tika ziņotas pa vienai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās, noguruma, gaitas traucējumu un muskuļu vājuma gadījumā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neiroloģiskās blakusparādības

Kopējā drošuma datu bāzē (n=361) smagākā novērotā neiroloģisko blakusparādību pakāpe bija 3. vai 4. pakāpe, ko novēroja 10 (3%) pacientiem un kas ietvēra gaitas traucējumus (4 pacientiem, 1%), reiboni (3 pacientiem, < 1%) un parestēziju (3 pacientiem, < 1%). Kopējā sastopamība bija šāda: reibonis – 20% pacientu, parestēzija – 7% pacientu un gaitas traucējumi – 5% pacientu. Neiroloģiskās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama devas pielāgošana vai pārtraukšana, bija reibonis (1%), gaitas traucējumi (<1%) un parestēzija (< 1%). Viens pacients pilnīgi pārtrauca terapiju 3. pakāpes gaitas traucējumu dēļ. Visos gadījumos, izņemot vienu, pacienti, kuriem novēroja pretvēža iedarbību un kuriem bija nepieciešama devas samazināšana, spēja turpināt zāļu lietošanu mazākā devā un/vai ar pielāgotu zāļu lietošanas shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem VITRAKVI, novērotas aknu funkcijas rādītāju, tostarp ALAT, ASAT, SF un bilirubīna līmeņa, novirzes.

Kopējā drošuma datu bāzē (n=361) smagākā novērotā transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija 4. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās 7 pacientiem (2%) un ASAT līmeņa paaugstināšanās 4 pacientiem (1%). 3. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja attiecīgi 26 (7%) un 22 (6%) pacientiem. Vairumā gadījumu 3. pakāpes līmeņa paaugstināšanās bija pārejoša, tā parādījās pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un uzlabojās līdz 1. pakāpei laika periodā līdz 3. vai 4. ārstēšanas mēnesim. 2. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos katru novēroja attiecīgi 37 (10%) un 33 (9%) pacientiem, un 1. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja attiecīgi 173 (48%) un 177 (49%) pacientiem.

ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos, kuras gadījumā bija nepieciešama devas pielāgošana vai pārtraukšana, novēroja attiecīgi 25 (7%) pacientiem un 21 (6%) pacientam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Divi pacienti pilnīgi pārtrauca ārstēšanu, viens pacients 3. pakāpes ALAT un 3. pakāpes ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Ziņots par hepatotoksicitāti, kas izpaudās kā 2., 3. vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $\geq 2 \times \text{NAR}$.

Dažos gadījumos VITRAKVI deva tika atcelta un atsākta ar samazinātu devu, savukārt citos gadījumos ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediatriskie pacienti

No 361 pacienta, kuri ārstēti ar VITRAKVI, 135 (37%) pacienti bija vecumā no dzimšanas līdz < 18 gadiem (n=13 no dzimšanas līdz < 3 mēnešiem, n=4 no ≥ 3 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem, n=17 no ≥ 6 mēnešiem līdz < 12 mēnešiem, n=9 no ≥ 12 mēnešiem līdz < 2 gadiem, n=30 no ≥ 2 gadiem līdz < 6 gadiem, n=37 no ≥ 6 gadiem līdz < 12 gadiem, n=25 no ≥ 12 gadiem līdz < 18 gadiem). Vairumā gadījumu konstatēja 1. vai 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, un tās izzuda bez VITRAKVI devas pielāgošanas vai terapijas pārtraukšanas. 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības parasti tika novērotas biežāk pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem. Par tām tika ziņots 77% pacientu no dzimšanas līdz < 3 mēnešiem un 47% pacientu vecumā no ≥ 3 mēnešiem līdz < 6 gadiem. Ir ziņots par neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos, kā rezultātā tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, veikta devas pielāgošana un devas atlikšana.

Gados vecāki cilvēki

No 361 pacienta kopējā drošuma populācijā, kuri saņēma VITRAKVI, 69 (19%) pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 22 (6%) pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Drošuma profils gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) neatšķiras no jaunāku pacientu drošuma profila. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija biežāk sastopama tāda nevēlamā blakusparādība kā reibonis (30% salīdzinājumā ar 28% visiem pieaugušajiem), anēmija (36% salīdzinājumā ar 28% visiem pieaugušajiem), caureja (25% salīdzinājumā ar 23% visiem pieaugušajiem), muskuļu vājums (13% salīdzinājumā ar 11% visiem pieaugušajiem), trombocītu skaita samazināšanās (12% salīdzinājumā ar 6% visiem pieaugušajiem), gaitas traucējumi (9% salīdzinājumā ar 5% visiem pieaugušajiem) un disgeizija (9% salīdzinājumā ar 6% visiem pieaugušajiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par VITRAKVI pārdozēšanu ir ierobežota. Pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jānozīmē vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori, pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX12.

Darbības mehānisms

Larotreklinibs ir ar adenožintrifosfātu (ATF) konkurējošs un selektīvs tropomiozīna receptora kināzes (TRK) inhibitors, kas ir racionāli veidots, lai nepieļautu ar nemērķa (*off-target*) kināzēm saistītu aktivitāti. Larotrekliniba mērķis ir TRK grupas proteīni, kas ietver TRKA, TRKB un TRKC proteīnus, kurus kodē attiecīgi *NTRK1*, *NTRK2* un *NTRK3* gēni. Veicot analīzes ar plašu attīrītu enzīmu paneli, larotreklinibs inhibēja TRKA, TRKB un TRKC ar IC₅₀ vērtībām 5-11 nM robežās. Cita vienīgā kināzes aktivitāte tika konstatēta 100 reizes lielākā koncentrācijā. *In vitro* un *in vivo* audzēju modeļos larotreklinibam pierādīta pretvēža aktivitāte šūnās ar būtisku TRK proteīnu aktivāciju gēnu saplūšanas vai proteīna regulatorā domēna delēcijas dēļ, kā arī šūnās ar TRK proteīnu pārmērīgu ekspresiju.

Notiekot iekšējai (*in-frame*) gēnu saplūšanai, ko nodrošina cilvēka *NTRK1*, *NTRK2* un *NTRK3* gēnu hromosomu pārkārtošanās, veidojas onkogēni TRK saplūšanas proteīni. Šiem jaunajiem himēriskajiem onkogēnajiem proteīniem ir raksturīga atipiska ekspresija, kas izraisa būtisku kināzes aktivitāti, kas savukārt aktivē lejupejošos šūnu signāļceļus, kas iesaistīti šūnu proliferācijas un izdzīvošanas procesā, izraisot ar TRK saplūšanu saistītu vēzi.

Lietojot TRK inhibitorus, ir novērotas iegūtās rezistences mutācijas. Larotreklinibam piemīt minimāla aktivitāte šūnu līnijās ar punktveida mutācijām TRKA kināzes domēnā, tai skaitā ar klīniski identificētu iegūtās rezistences mutāciju G595R. Punktveida mutācijas TRKC kināzes domēnā ar klīniski identificētu iegūto rezistenci pret larotreklinibu ietver G623R, G696A un F617L.

Primārās rezistences pret larotreklinibu molekulārie cēloņi nav zināmi. Tāpēc nav zināms, vai vienlaicīga onkogēna faktora klātbūtne papildus NTRK gēnu saplūšanai ietekmē TRK inhibīcijas efektivitāti. Noteikta ietekme uz larotrekliniba efektivitāti, ko rada vienlaicīgas genoma izmaiņas, ir aprakstīta tālāk (skatīt klīnisko efektivitāti).

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

36 veselīgiem pieaugušajiem vienreizēja VITRAKVI deva diapazonā no 100 mg līdz 900 mg klīniski nozīmīgi nepagarināja QT intervālu.

Zāļu 200 mg deva atbilst maksimālajai iedarbībai (C_{max}), kas līdzīga iedarbībai pēc 100 mg larotrekliniba lietošanas divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos. Lietojot VITRAKVI, novēroja QTcF saīsināšanos ar vidējo maksimālo ietekmi laika periodā no 3 līdz 24 stundām pēc C_{max}, kad tika konstatēta QTcF vidējā ģeometriskā saīsināšanās par -13,2 msek. (diapazons: no -10 līdz -15,6 msek.) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

Klīniskā efektivitāte

Pētījumu pārskats

VITRAKVI efektivitāti un drošumu pētīja trīs daudzcentru, atklātos, vienas grupas klīniskos pētījumos pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem ar vēzi (5. tabula). Divi pētījumi joprojām turpinās.

1. pētījumā un 3. pētījumā („SCOUT”) varēja piedalīties pacienti ar dokumentētu *NTRK* gēna saplūšanu un bez tās. 2. pētījumā („NAVIGATE”) tika iekļauti pacienti ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi. Apkopotā efektivitātes analīzes populācija ietver 364 pacientus ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri piedalījās trijos minētajos pētījumos un kuriem bija izmērāms audzējs atbilstoši RECIST 1.1. versijas kritērijiem, primārs ne-CNS audzējs un vismaz viena saņemta larotrekliniba deva laikā līdz 2024. gada jūlijam. Šiem pacientiem vajadzēja būt saņēmušiem iepriekšēju standartterapiju atbilstoši audzēja veidam un slimības stadijai vai, pēc pētnieka ieskatam, veikta radikālai ķirurģiskai ārstēšanai (piemēram, ekstremitātes amputācija, sejas rezekcija vai paralīzi izraisoša procedūra), vai arī atzītiem par nespējīgiem panest vai gūt klīniski nozīmīgu ieguvumu no pieejamās standarta aprūpes progresējošas slimības gadījumā. Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji bija vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR) saskaņā ar Neatkarīgās maskētās uzraudzības komitejas (*blinded independent review committee*, BIRC) slēdzienu.

Turklāt 2. pētījumā („NAVIGATE”) un 3. pētījumā („SCOUT”) tika iekļauti 60 pacienti ar primāriem CNS audzējiem un izmērāmu audzēja lielumu sākuma stāvoklī. Piecdesmit septiņi no 60 pacientiem ar primāriem CNS audzējiem iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu (ķirurģiska operācija, staru terapija un/vai iepriekšēja sistēmiska terapija). Audzēja atbildes reakciju uz ārstēšanu pētnieks vērtēja saskaņā ar RANO vai RECIST 1.1. versijas kritērijiem.

NTRK gēna saplūšanas noteikšanai tika izmantoti audu paraugi molekulārās testēšanas metodēm, ko parasti veic sertificētas laboratorijas – jaunās paaudzes sekvencēšana (*next generation sequencing*, NGS) tika izmantota 327 pacientiem, polimerāzes ķēdes reakcija (*polymerase chain reaction*, PCR) tika izmantota 14 pacientiem, fluorescentā *in situ* hibridizācija (FISH) tika izmantota 18 pacientiem, un citas testēšanas metodes (sekvencēšana, *Nanostring*, Sanger sekvencēšana vai hromosomu molekulārā kariotipēšana (*Chromosomal Microarray analysis*)) 5 pacientiem.

5. tabula. Klīniskie pētījumi, kas izmantoti efektivitātes analizē norobežotu un primāru CNS audzēju gadījumā

Pētījuma nosaukums, plānojums un pacientu populācija	Deva un zāļu forma	Efektivitātes analizē iekļautie audzēju veidi	n
1. pētījums NCT02122913 • I fāzes, atklāts, devas palielināšanas un kohortas paplašināšanas pētījums; kohortas paplašināšanas fāzē bija nepieciešami audzēji ar <i>NTRK</i> gēna saplūšanu • Pieaugušie pacienti (≥ 18 gadi) ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i> gēna saplūšanu	Devas līdz 200 mg vienu vai divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	Vairogdziedzeris (n=4) Siekalu dziedzeris (n=3) GIST (n=2) ^a Miksto audu sarkoma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Nezināms primārā vēža veids (n=1)	13
2. pētījums „NAVIGATE” NCT02576431 • II fāzes, daudznacionāls, atklāts, audzēju „groza” pētījums • Pieaugušie un pediatrikie pacienti ≥ 12 gadu vecumā ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i> gēna saplūšanu	100 mg divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Miksto audu sarkoma (n=28) Vairogdziedzeris (n=26) ^b Resnā zarna (n=25) Siekalu dziedzeris (n=24) Primārs CNS audzējs (n=19) Melanoma (n=10) ^b Krūts dziedzeris, nesekretors (n=10) ^b Aizkuņģa dziedzeris (n=7) Krūts dziedzeris, sekretors (n=5) Holangiokarcinoma (n=4) GIST (n=3) ^a Kuņģis (n=3) Prostata (n=2) Aklās zarnas piedēklis, atipisks karcinoīds plaušu vēzis, kaulu sarkoma, dzemdes kakls, aknas ^e , divpadsmitpirkstu zarna, ārējais dzirdes kanāls ^b , barības vads, SCLC ^{b, d} , taisnā zarna, sēklinieki ^b , aizkrūts dziedzeris, nezināms primārā vēža veids, urīnpūšļa epitēlijs, dzemde (n=1 katrs)	210
3. pētījums „SCOUT” NCT02637687 • I/II fāzes, daudznacionāls, atklāts, devas palielināšanas un kohortas paplašināšanas pētījums; II fāzes kohortas paplašināšanā iekļāva pacientus ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i> gēna saplūšanu, ieskaitot lokāli progresējošu bērnu fibrosarkomu	Devas līdz 100 mg/m ² divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	Bērnu fibrosarkoma (n=49) Miksto audu sarkoma (n=42) ^b Primārs CNS audzējs (n=41) Iedzimta mezoblastiskā nefroma (n=2) Kaulu sarkoma (n=2) Krūts dziedzeris, sekretors, dzemdes kakls, lipofibromatoze, melanoma, vairogdziedzeris (n=1 katrs)	141

• Pediatriiskie pacienti vecumā no dzimšanas līdz 21 gadam ar progresējošu vēzi vai primāru CNS audzēju			
Kopējais pacientu skaits (n) *			364

* ietver 304 pacientus ar Neatkarīgās uzraudzības komitejas novērtētu audzēja atbildes reakciju un 60 pacientus ar primāriem CNS audzējiem (ieskaitot astrocitolu, gangliogliomu, glioblastomu, gliomu, glioneironālus audzējus, nervu šūnu un jauktus nervu šūnu-gliju šūnu audzējus, oligodendrogliomu un primitīvu neuroektodermālu audzēju, nav precizēts) ar pētnieka novērtētu audzēja atbildes reakciju.

^a GIST (*gastrointestinal stromal tumour*): kuņģa un zarnu trakta stromas audzējs.

^b dažiem pacientiem tika novērotas metastāzes smadzenēs šādiem audzēju veidiem: plaušu (NSCLC, SCLC), vairogdziedzera, melanomas, krūts dziedzera audzēja (nesekretora), ārējā dzirdes kanāla, mīksto audu sarkomas un sēklinieku.

^c NSCLC (*non-small cell lung cancer*): nesīkšūnu plaušu vēzis.

^d SCLC (*small cell lung cancer*): sīkšūnu plaušu vēzis.

^e hepatocelulārā karcinoma.

Sākuma stāvokļa raksturlielumi apkopotajā 304 pacientu grupā ar norobežotiem audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu bija šādi: vecuma mediāna 44,5 gadi (diapazons: 0-90 gadi); 33% <18 gadus veci un 67% ≥18 gadus veci; 55% piederēja baltajai rasei un 47% bija vīriešu dzimuma pacienti; ECOG funkcionālais stāvoklis (*performance status*, PS) 0-1 (88%), 2 (10%) vai 3 (2%). Devīdesmit viens procents pacientu iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu, kas definēta kā ķirurģiska operācija, staru terapija vai sistēmiska terapija. 72% no šiem pacientiem iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju ar sistēmiskas terapijas shēmu mediānu 1. Divdesmit astoņi procenti no visiem pacientiem iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Šiem 304 pacientiem visbiežāk sastopamie audzēju veidi bija mīksto audu sarkoma (24%), bērnu fibrosarkoma (16%), plaušu vēzis (11%), vairogdziedzera vēzis (10%), siekalu dziedzera vēzis (9%) un resnās zarnas vēzis (8%).

Sākuma stāvokļa raksturlielumi 60 pacientiem ar pētnieka izvērtētiem primāriem CNS audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu bija šādi: vecuma mediāna 9,1 gads (diapazons: 0-79 gadi); 43 pacienti bija < 18 gadus veci un 17 pacienti bija ≥ 18 gadus veci; 39 pacienti piederēja baltajai rasei un 28 pacienti bija vīriešu dzimuma; ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0-1 (52 pacienti) vai 2 (5 pacienti). Piecdesmit septiņi (95%) pacienti iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu, kas definēta kā ķirurģiska operācija, staru terapija vai sistēmiska terapija. Šo pacientu iepriekš saņemto sistēmiskās terapijas shēmu mediāna bija 1.

Efektivitātes rezultāti

Apkopotie efektivitātes rezultāti attiecībā uz vispārējo atbildes reakcijas rādītāju, atbildes reakcijas ilgumu un laiku līdz pirmajai atbildes reakcijai primārās analīzes populācijā (n=304) un ar *post-hoc* pievienoto primāru CNS audzēju populāciju (n=60), rezultātā veidojot apkopoto populāciju (n=364), ir attēloti 6. tabulā un 7. tabulā.

6. tabula. Apkopotie efektivitātes rezultāti norobežotu audzēju gadījumā, ieskaitot un neieskaitot primārus CNS audzējus

Efektivitātes rādītājs	Analīze norobežotu audzēju gadījumā, neieskaitot primārus CNS audzējus (n=304)^a	Analīze norobežotu audzēju gadījumā, ieskaitot primārus CNS audzējus (n=364)^{a, b}
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) % (n) [95% TI]	65% (198) [59; 70]	60% (219) [55; 65]
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	22% (66)	20% (71)
Patoloģiska pilnīga atbildes reakcija^c	7% (20)	5% (20)
Dalēja atbildes reakcija (PR)	37% (112)	35% (128)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai (mediāna, mēneši) [diapazons]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Atbildes reakcijas ilgums (mediāna, mēneši) [diapazons]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši	80%	79%
% ar ilgumu ≥ 24 mēneši	66%	65%
% ar ilgumu ≥ 36 mēneši	57%	54%
% ar ilgumu ≥ 48 mēneši	48%	47%

+ apzīmē turpināšanos.

^a Neatkarīgās uzraudzības komitejas analīze saskaņā ar RECIST v1.1 norobežotiem audzējiem, izņemot primārus CNS audzējus (304 pacienti).

^b Novērtēts, izmantojot RANO vai RECIST v1.1 kritērijus primāriem CNS audzējiem (60 pacienti).

^c Patoloģiski PR bija PR, ko sasniedza pacienti, kuri tika ārstēti ar larotrektinibu un kuriem pēc tam tika veikta ķirurģiska audzēja rezekcija, un kuriem pēcoperācijas patoloģiskajā novērtēšanā netika atklātas dzīvotspējīgas audzēja šūnas un tika noteiktas negatīvas robežas. Pirmsoperācijas labākā atbildes reakcija šiem pacientiem tika pārklassificēta par patoloģisku PR pēc operācijas, saskaņā ar RECIST v1.1.

7. tabula. Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs atkarībā no audzēja veida*

Audzēja veids	Pacienti (n=364)	ORR ^a		DOR			Diapazons (mēneši)
		%	95% TI	mēneši			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Mīksto audu sarkoma	72	68%	56%; 79%	80%	72%	60%	0,03+; 84,7+
Primārs CNS	60	35%	23%; 48%	66%	50%	50%	2,8+; 70,9+
Bērnu fibrosarkoma	49	94%	83%; 99%	83%	66%	60%	1,6+; 73,7+
Plaušas	32	69%	50%; 84%	75%	52%	45%	1,9+; 67,2+
Vairogdziedzeris	31	65%	45%; 81%	85%	63%	47%	3,7; 83,9+
Siekalu dziedzeris	27	85%	66%; 96%	91%	86%	76%	2,7; 81,1+
Resnā zarna	25	48%	28%; 69%	83%	62%	31%	3,9; 56,3+
Krūts dziedzeris	16						
Nesekretors ^c	10	30%	7%; 65%	67%	0%	0%	7,4; 15,3
Sekretors ^b	6	83%	36%; 100%	80%	80%	80%	11,1; 69,2+
Melanoma	11	45%	17%; 77%	50%	NS	NS	1,9+; 23,2+
Aizkuņģa dziedzeris	7	14%	0%; 58%	0%	0%	0%	5,8; 5,8
Kuņģa un zarnu trakta stromas audzējs	5	80%	28%; 99%	75%	38%	38%	9,5; 50,4+
Kaulu sarkoma	3	33%	1%; 91%	0%	0%	0%	9,5; 9,5
Iedzimta mezoblastiskā nefroma	2	100%	16%; 100%	100%	100%	50%	32,9; 44,5
Dzemdes kakls	2	50%	1%; 99%	100%	NS	NS	18,7+; 18,7+
Nezināms primārais vēzis	2	100%	16%; 100%	0	0	0	5,6; 7,4
Ārējais dzirdes kanāls	1	100%	3%; 100%	100%	100%	100%	45,1+; 45,1+
Lipofibromatoze	1	100%	3%; 100%	100%	NS	NS	17,7+; 17,7+

DOR: atbildes reakcijas ilgums

NN: nav novērtēts

NS: nav sasniegts

* dati par šādiem audzēju veidiem nav pieejami: holangiokarcinoma (n=4); kuņģis (n=3); prostata (n=2); aklās zarnas piedēklis, aknas, divpadsmitpirkstu zarna, barības vads, taisnā zarna, sēklinieki, aizkrūts dziedzeris, urīnpūšļa epitēlijs, dzemde (n=1 katrs)

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos

^a izvērtēts atbilstoši neatkarīgās uzraudzības komitejas analīzei saskaņā ar RECIST v1.1 visiem audzēju veidiem, izņemot pacientus ar primāriem CNS audzējiem, kurus novērtēja, izmantojot RANO vai RECIST v1.1 kritērijus

^b ar 2 pilnīgām atbildes reakcijām, 2 daļējām atbildes reakcijām

^c ar 1 pilnīgu atbildes reakciju, 2 daļējām atbildes reakcijām

Tā kā vēzis ar pozitīvu TRK saplūšanu ir reti sastopams, tika pētīti pacienti ar dažādiem audzējiem, un dažu audzēja veidu gadījumā pieejamais pacientu skaits bija ierobežots, kas izraisa nenoteiktību katra audzēja veida ORR novērtēšanā. Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) kopējā populācijā var neatspoguļot sagaidāmo atbildes reakciju noteikta audzēja veida gadījumā.

Pieaugušo apakšgrupā (n=222) ORR bija 51%. Pediatriiskajā apakšgrupā (n=142) ORR bija 74%.

No 257 pacientiem ar plašu molekulāro raksturojumu pirms ārstēšanas ar larotrektinibu, 120 pacientiem, kuriem bez *NTRK* gēna saplūšanas bija arī citas genoma izmaiņas, ORR bija 53%, un 137 pacientiem bez citām genoma izmaiņām ORR bija 68%.

Apkopotā primārās analīzes kopa

Apkopotajā primārajā analīzē bija 304 pacienti, un tajā nebija iekļauti primārie CNS audzēji. Terapijas ilguma mediāna pirms slimības progresēšanas, pamatojoties uz datu apkopošanu 2024. gada jūlijā, bija 15,9 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 99,4 mēnešiem). Piecdesmit pieci procenti pacientu saņēma VITRAKVI 12 mēnešus vai ilgāk, 37% saņēma VITRAKVI 24 mēnešus vai ilgāk un 28% saņēma VITRAKVI 36 mēnešus vai ilgāk. Analīzes laikā turpinājās novērošanas periods 27% pacientu. Atbildes reakcijas ilguma mediāna analīzes brīdī bija 43,3 mēneši (diapazons: 0,0+ līdz 84,7+), taču saskaņā ar aprēķiniem 80% [95% TI: 74; 86] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 12 mēnešus vai ilgāk, 66% [95% TI: 59; 74] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 24 mēnešus vai ilgāk, un 57% [95% TI: 49; 64] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 36 mēnešus vai ilgāk. Astoņdesmit trīs procenti (83%) [95% TI: 79; 88] ārstēto pacientu bija dzīvi vienu gadu pēc terapijas sākuma, 73% [95% TI: 68; 78] pēc diviem gadiem un 68% [95% TI: 63; 74] pēc trīs gadiem, un kopējās dzīvildzes mediāna vēl nav sasniegta. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna analīzes brīdī bija 28,0 mēneši, dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija 63% [95% TI: 57; 69] pēc 1 gada, 54% [95% TI: 48; 60] pēc 2 gadiem un 44% [95% TI: 38; 50] pēc 3 gadiem. Apvienotajā primārajā analīzē audzēja izmēru izmaiņu mediāna bija samazināšanās par 66%.

Pacienti ar primāriem CNS audzējiem

Datu apkopošanas beigu datumā no 60 pacientiem ar primāriem CNS audzējiem apstiprināta atbildes reakcija tika novērota 21 pacientam (35%), 5 no 60 pacientiem (8%) bija pilnīga atbildes reakcija un 16 pacientiem (27%) bija daļēja atbildes reakcija. Turklāt 24 pacientiem (40%) bija stabila slimība. Trīspadsmit pacientiem (22%) bija progresējoša slimība. Datu apkopošanas beigu datumā ārstēšanas ilgums bija no 1,2 līdz 67,3 mēnešiem un ārstēšana turpinājās 20 no 60 pacientiem, un visi no šiem pacientiem saņēma ārstēšanu pēc slimības progresēšanas.

Zāļu reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem ar vēzi pēc VITRAKVI kapsulu lietošanas larotrekliniba maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta aptuveni 1 stundu pēc devas lietošanas. Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 3 stundas, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 8 dienu laikā ar sistēmisku akumulāciju 1,6 reizes. Lietojot ieteicamo devu 100 mg divas reizes dienā, aritmētiskais vidējais ($\pm$ standartnovirze) C_{max} un dienas AUC pieaugušajiem līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 914 ± 445 ng/ml un 5410 ± 3813 ng*h/ml.

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6, un tā ietekme uz šo CYP substrātu klīrensu ir mazticama.

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 un MATE2-K transportierus, un tā ietekme uz šo transportieru substrātu klīrensu ir mazticama.

Uzsūkšanās

VITRAKVI ir pieejams kapsulas un šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā.

Pēc vienreizējas iekšķīgas 100 mg devas lietošanas larotrektiniba vidējā absolūtā biopieejamība bija 34% (diapazons: no 32% līdz 37%). Veseliem pieaugušajiem larotrektiniba AUC pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai zāļu formas lietošanas bija līdzvērtīgs kapsulas AUC, bet C_{max} pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas bija par 36% augstāka.

Lietojot VITRAKVI pēc maltītes ar augstu tauku un kaloriju saturu, veselām personām larotrektiniba C_{max} samazinājās par aptuveni 35% un AUC nemainījās, salīdzinot ar C_{max} un AUC rādītājiem no rīta tukšā dūšā.

Zāļu, kas paaugstina kuņģa pH līmeni, ietekme uz larotrektinību

Larotrektiniba šķīdība ir atkarīga no pH līmeņa. *In vitro* pētījumi liecina, ka kuņģa un zarnu traktam raksturīgajos šķīduma tilpumos larotrektinibs pilnībā šķīst visā kuņģa un zarnu trakta pH diapazona ietvaros. Tāpēc ir mazticams, ka pH modificējoši līdzekļi ietekmēs larotrektiniba iedarbību.

Izkliede

Larotrektiniba vidējais izkļedes tilpums veseliem pieaugušajiem bija 48 l pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu devu. Larotrektiniba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* bija aptuveni 70%, un tā nebija atkarīga no zāļu koncentrācijas. Koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija aptuveni 0,9.

Biotransformācija

In vitro larotrektinibs metabolizējās galvenokārt ar CYP3A4/5 starpniecību. Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas larotrektiniba 100 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem pieaugušajiem galvenās cirkulējošās radioaktīvi iezīmēto zāļu sastāvdaļas bija neizmainīts larotrektinibs (19%) un O-glikuronīds, kas izveidojies pēc hidroksipirolidinurīnvielas grupas (26%) zaudēšanas.

Eliminācija

Pacientiem ar vēzi pēc VITRAKVI 100 mg lietošanas divas reizes dienā larotrektiniba eliminācijas pusperiods plazmā bija aptuveni 3 stundas. Larotrektiniba vidējais klīrenss (CL) bija aptuveni 34 l/h pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu VITRAKVI devu.

Ekskrēcija

Pēc 100 mg radioaktīvi iezīmēta larotrektiniba iekšķīgas lietošanas veseliem pieaugušajiem 58% no ievadītās radioaktivitātes tika atklāti fēcēs un 39% tika atklāti urīnā, bet pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu larotrektiniba devu 35% no ievadītās radioaktivitātes tika atklāti fēcēs un 53% tika atklāti urīnā. Pēc i.v. mikrodevas ievadīšanas 29% tika atklāti urīnā neizmainītu zāļu veidā, kas liecina, ka tieša renāla ekskrēcija veido 29% no kopējā klīrensa.

Linearitāte/nelinearitāte

Larotrektiniba laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) veseliem pieaugušajiem pēc vienreizējas devas palielinājās proporcionāli devai līdz 400 mg devai un nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai devas diapazonā no 600 līdz 900 mg.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskie pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi ($C_{\max}$ un AUC), iedarbība pediatriskiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 100 mg/m^2 , maksimāli 100 mg divas reizes dienā, bija augstāka nekā pieaugušajiem (≥ 18 gadi), lietojot 100 mg devu divas reizes dienā (skatīt 8. tabulu).

Dati, kas nosaka iedarbību maziem bērniem (no 1 mēneša līdz <2 gadu vecumam) ieteicamajā devā, ir ierobežoti ($n = 46$).

8. tabula. Iedarbība ($C_{\max}$ un AUC^a) pacientiem atbilstoši vecuma grupai, lietojot rekomendēto devu 100 mg/m^2 un ievērojot maksimālo devu 100 mg divas reizes dienā

Vecuma grupa	n=438 ^b	Iedarbības atšķirība, salīdzinot ar ≥ 18 gadus veciem pacientiem ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 līdz <3 mēneši	12	3,2	4,5
3 līdz <6 mēneši	4	3,0	3,2
6 līdz <12 mēneši	19	2,1	1,7
1 līdz <2 gadi	11	1,6	1,1
2 līdz <6 gadi	37	1,6	1,1
6 līdz <12 gadi	38	1,3	1,2
12 līdz <18 gadi	32	0,9	0,8
≥ 18 gadi	285	1,0	1,0

^a laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes līdzsvara koncentrācijas apstākļos

^b pacientu skaits no 2024. gada 23. septembra ziņojuma

^c iedarbības atšķirība ir norādītās vecuma grupas attiecība pret ≥ 18 gadu grupu. Iedarbības atšķirība “1” nozīmē atšķirības neesamību.

Simulācijas ir pierādījušas, ka deva 50 mg/m^2 divas reizes dienā pacientiem vecumā līdz 3 mēnešiem rada iedarbību, kas ir salīdzināma ar iedarbību pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem, lietojot devu 100 mg/m^2 divas reizes dienā, un iedarbības rādītāji ($C_{\max}$, AUC, C_{trough}) nav zemāki par simulēto iedarbību pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem. Klīniskie dati par 50 mg/m^2 devas divas reizes dienā lietošanu pacientiem vecumā līdz 3 mēnešiem nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Larotrektinība iedarbība pacientiem > 65 gadu vecumā salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem (< 65 gadi) klīniski nozīmīgi neatšķiras.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Farmakokinētikas pētījumu veica pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*), vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) un smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem un veselām, pieaugušām kontroles grupas personām ar normālu aknu darbību un saskaņotiem vecuma, ķermeņa masas indeksa un dzimuma rādītājiem. Visi pētījuma dalībnieki saņēma vienreizēju larotrektinība 100 mg devu. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja larotrektinība AUC_{0-inf} palielināšanos attiecīgi 1,3, 2 un 3,2 reizes, salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Novēroja nelielu $C_{\max}$ palielināšanos attiecīgi 1,1, 1,1 un 1,5 reizes.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Farmakokinētikas pētījumu veica pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, un veselām, pieaugušām kontroles grupas personām ar normālu nieru darbību un saskaņotiem vecuma, ķermeņa masas indeksa un dzimuma rādītājiem. Visi pētījuma dalībnieki saņēma vienreizēju larotrektinība 100 mg devu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem novēroja larotrektinība $C_{\max}$ un AUC_{0-inf}, palielināšanos attiecīgi 1,25 un 1,46 reizes, salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību.

Citas īpašas pacientu grupas

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzi dzimums un rase neietekmē larotrekliniba sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Sistēmiskā toksicitāte tika novērtēta pētījumos ar žurkām un pērtiķiem, katru dienu laika periodā līdz 3 mēnešiem iekšķīgi lietojot zāles. Devu ierobežojošus ādas bojājumus novēroja tikai žurkām, un tie bija galvenie mirstības un saslimstības iemesli. Pērtiķiem ādas bojājumus nenovēroja. Pērtiķiem kuņģa un zarnu trakta toksicitātes klīniskās pazīmes bija devu ierobežojošas. Pētījumā ar žurkām smaga toksicitāte (STD10) tika novērota, lietojot devas, kas atbilda no 1 līdz 2 reizes lielākam AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Pētījumā ar pērtiķiem nenovēroja nozīmīgu sistēmisku toksicitāti, lietojot devas, kas atbilda >10 reizu lielākam AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas.

Embriotoksicitāte/teratogenitāte

Larotreklinibs nebija teratogēns un embriotoksisks, lietojot to katru dienu organoģenēzes periodā grūsnām žurku un trušu mātītēm toksiskās devās, t.i., devās, kas atbilst 32 reizu lielākam (žurkas) un 16 reizu lielākam (truši) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotreklinibs šķērso placentāro barjeru abām sugām.

Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes pētījumi ar larotreklinibu nav veikti. Trīs mēnešu toksicitātes pētījumos larotreklinibam nebija ietekmes uz tēviņu reproduktīvo orgānu sistēmu histoloģisko atradi žurkām un pērtiķiem, lietojot lielākās pārbaudītās devas, kas atbilst aptuveni 7 reizes lielākam (žurku tēviņi) un 10 reizu lielākam (pērtiķu tēviņi) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotreklinibs neietekmēja žurku spermatogēzi.

1 mēnesi ilgā atkārtotu devu pētījumā ar žurkām novēroja mazāku dzelteno ķermeņu skaitu, anestrus fāzes sastopamības palielināšanos un samazinātu dzemdes masu ar dzemdes atrofiju, un šī ietekme bija atgriezeniska. 3 mēnešus ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem netika novērota ietekme uz mātīšu reproduktīvo orgānu sistēmu, lietojot devas, kas atbilst aptuveni 3 reizes (žurku mātītes) un 17 reizes lielākam (pērtiķu mātītes) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotreklinibu ievadīja juvenilām žurkām no 7. līdz 70. postnatālā perioda dienai (PND). Mirstību pirms atšķiršanas no zīdīšanas (pirms 21. PND) novēroja grupai, kas saņēma lielu devu, kas atbilda no 2,5 līdz 4 reizēm lielākam AUC nekā pēc ieteicamās devas lietošanas. Ietekmi uz augšanu un nervu sistēmu novēroja, lietojot devu, kas atbilda no 0,5 līdz 4 reizes lielākam AUC nekā pēc ieteicamās devas lietošanas. Vīrišķā un sievišķā dzimuma mazuļiem pirms atšķiršanas no zīdīšanas konstatēja mazāku ķermeņa masas palielināšanos, bet pēc atšķiršanas no zīdīšanas sievišķā dzimuma mazuļiem ķermeņa masa palielinājās pēc zāļu iedarbības perioda beigām, tomēr vīrišķā dzimuma mazuļiem uzlabošanās nenovēroja un mazāku ķermeņa masas palielināšanos novēroja arī pēc atšķiršanas no zīdīšanas. Augšanas aizture tēviņiem bija saistīta arī ar aizkavētu pubertāti. Nervu sistēmas darbības traucējumi (t.i., pakāļkāju funkcionalitātes izmaiņas un, iespējams, biežāka acu mirkšķināšana) daļēji uzlabojās. Turklāt lielas devas gadījumā ziņoja arī par samazinātu grūsnības rādītāju, neskatoties uz normālu pārošanos.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar larotreklinibu nav veikti.

Larotreklinibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testos un *in vitro* zīdītāju mutagēnēzes testos. Larotreklinibam bija negatīvs rezultāts *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā, lietojot maksimālo panesamo devu – 500 mg/kg.

Farmakoloģiskais drošums

Larotrekthiniba farmakoloģisko drošumu vērtēja vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos, kuros noteica ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu, CNS, elpošanas sistēmu un kuņģa un zarnu traktu dažādām sugām. Larotrekthinibam nebija nevēlamas ietekmes uz hemodinamikas rādītājiem un EKG intervāliem telemetriskos mērījumos pērtiķiem, ja zāļu iedarbība (C_{max}) aptuveni 6 reizes pārsniedza cilvēkam pieļaujamo terapeitisko iedarbību. Pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem (žurkām, pelēm, makaku sugas pērtiķiem) larotrekthinibam nebija neirobiheiviorālas ietekmes, ja zāļu iedarbība (C_{max}) vismaz 7 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam. Larotrekthinibs neietekmēja elpošanas funkciju žurkām, ja iedarbība (C_{max}) vismaz 8 reizes pārsniedza cilvēkam pieļaujamo terapeitisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām larotrekthinibs paātrināja barības pārvietošanos zarnu traktā, kā arī pastiprināja kuņģa sekrēciju un skābumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Apdrukas tinte

Šellaka, balināta, atvaskota

Indigo karmīna alumīnija laka (E 132)

Titāna dioksīds (E 171)

Propilēnglikols (E 1520)

Dimetikons 1000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramu uzskrūvējamu polipropilēna (PP) vāciņu ar polietilēna (PE) hermetizējošu slāni.

Katra kastīte satur vienu pudeli, kurā ir 56 cietās kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 19. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VITRAKVI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 20 mg larotrektiniba (*larotrectinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur 2 mg nātrija benzoāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Bezkrāsains līdz dzeltens vai oranžs, vai sarkans, vai brūngans šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

VITRAKVI monoterapija ir paredzēta pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kam piemīt neirotrofiskās tirozīna kināzes receptoru (*neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*) gēna saplūšana,

- kuriem ir slimība, kas ir lokāli progresējoša, metastātiska vai kuras ķirurģiska rezekcija izraisītu smagas sekas, un
- kuriem nav citu apmierinošu ārstēšanas iespēju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar VITRAKVI jāuzsāk ārstiem ar pieredzi pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms VITRAKVI terapijas uzsākšanas ir jāapstiprina *NTRK* gēna saplūšana audzēja paraugā, izmantojot validētu testu.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 100 mg larotrektiniba divas reizes dienā, līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Pediātriskā populācija

Devas pediātriskiem pacientiem aprēķina pēc ķermeņa virsmas laukuma (*body surface area*, BSA).

Ieteicamā deva pediātriskiem pacientiem ir 100 mg/m² larotrektiniba divas reizes dienā, reizes devai nepārsniedzot 100 mg, līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Pediātriskiem pacientiem no dzimšanas līdz mazāk nekā 3 mēnešu vecumam ieteicamā sākuma deva ir 50 mg/m² divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot vienlaicīgi divas devas, lai aizvietotu izlaisto devu.

Pacientiem jālieto nākamā deva parastajā laikā. Ja pēc zāļu lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu zāļu devu, lai aizvietotu izvemto devu.

Devas pielāgošana

Visu 2. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā var turpināt zāļu lietošanu, tomēr ieteicama rūpīga novērošana, lai pārliecinātos, ka toksicitāte nepastiprinās.

Ja rodas jebkādas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, izņemot aknu funkcijas rādītāju novirzes:

- uz laiku jāpārtrauc VITRAKVI lietošana, līdz šī nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem vai 1. pakāpei. Ja blakusparādība izzūd 4 nedēļu laikā, atsākt zāļu lietošanu, lietojot devu no nākamā devas pielāgošanas līmeņa;
- pilnīgi jāpārtrauc VITRAKVI lietošana, ja nevēlamā blakusparādība neizzūd 4 nedēļu laikā.

Ieteicamā VITRAKVI devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā VITRAKVI devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Devas pielāgošana	Pieaugušie un pediātriskie pacienti ar ķermeņa virsmas laukumu vismaz 1,0 m ²	Pediātriskie pacienti, kuri ir vecāki par 3 mēnešiem, ar ķermeņa virsmas laukumu, kas ir mazāks par 1,0 m ²	Pediātriskie pacienti, kuri ir jaunāki par 3 mēnešiem
Pirmā	75 mg divas reizes dienā	75 mg/m ² divas reizes dienā	25 mg/m ² divas reizes dienā
Otrā	50 mg divas reizes dienā	50 mg/m ² divas reizes dienā	-
Trešā	100 mg vienu reizi dienā	25 mg/m ² divas reizes dienā ^a	-

^a Pediātriskiem pacientiem, kuri pēc trešās devas pielāgošanas lieto devu 25 mg/m² divas reizes dienā, jāturpina nemainīga šīs devas (25 mg/m² divas reizes dienā) lietošana pat tad, ja ķermeņa virsmas laukums ārstēšanas laikā kļūst lielāks.

VITRAKVI lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes ārstēšanu ar VITRAKVI pēc trim devas pielāgošanas reizēm.

Ieteikumi devas pielāgošanai aknu funkcijas rādītāju noviržu gadījumā VITRAKVI lietošanas laikā ir sniegti 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi VITRAKVI devas pielāgošanai un rīcībai aknu funkcijas rādītāju noviržu gadījumā

Laboratoriskie rādītāji	Ieteicamā rīcība
2. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($>3x$ NAR un $\leq 5x$ NAR)	- Veikt vairākus atkārtotus laboratoriskos izmeklējumus biežos intervālos pēc 2. pakāpes toksicitātes konstatēšanas līdz tās izzušanai, lai izlemtu par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu.
3. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($>5x$ NAR un $\leq 20x$ NAR) vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ($> 20x$ NAR) ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $< 2x$ NAR	- Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. Bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus, līdz toksicitāte izzūd vai samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja nevēlamā blakusparādība neizzūd. - Ja nevēlamās blakusparādības izzūd, atsākt zāļu lietošanu, lietojot devu no nākamā devas pielāgošanas līmeņa. Ārstēšana jāatsāk tikai tiem pacientiem, kuriem iespējamais ieguvums pārsniedz risku. - Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja novēro 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos pēc ārstēšanas atsākšanas.
ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 3x$ NAR ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 2x$ NAR	- Pārtraukt ārstēšanu un bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus, līdz nevēlamā blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz sākotnējiem rādītājiem. - Apsvērt pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu. - Ārstēšana jāatsāk tikai tiem pacientiem, kuriem iespējamais ieguvums pārsniedz risku. - Atsākot zāļu lietošanu, lietot nākamo mazāko devu. Pēc ārstēšanas atsākšanas bieži uzraudzīt aknu funkcijas rādītājus. - Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu, ja novēro šo nevēlamo blakusparādību pēc ārstēšanas atsākšanas.

ALAT alanīnaminotransferāze
ASAT aspartātaminotransferāze
NAR normas augšējā robeža

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

VITRAKVI sākuma deva jāsamazina par 50% pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) un smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Ja ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, VITRAKVI deva jāsamazina par 50%. Pēc tam, kad inhibitora lietošana ir pārtraukta uz laika periodu no 3 līdz 5 eliminācijas pusperiodiem, VITRAKVI lietošana jāatsāk ar devu, kas tika lietota pirms CYP3A4 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

VITRAKVI paredzēts iekšķīgai lietošanai.

VITRAKVI ir pieejams kapsulas vai šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā ar līdzvērtīgu perorālo biopieejamību, un šīs zāļu formas ir savstarpēji aizstājamas.

Šķīdumu iekšķīgai lietošanai jāievada mutē, izmantojot šļirci perorālai ievadīšanai ar tilpumu 1 ml vai 5 ml, vai enterāli, izmantojot nazogastrālo barošanas zondi.

- Devām, kas ir mazākas par 1 ml, jāizmanto šļirce perorālai ievadīšanai ar tilpumu 1 ml. Aprēķinātais devas tilpums jānoapaļo ar precizitāti līdz 0,1 ml.
- 1 ml un lielākām devām jāizmanto šļirce perorālai ievadīšanai ar tilpumu 5 ml. Aprēķinātais devas tilpums jānoapaļo ar precizitāti līdz 0,2 ml.
- VITRAKVI nedrīkst sajaukt kopā ar barošanas maisījumiem, ja tie tiek ievadīti ar nazogastrālo barošanas zondi. Iespējama zāļu mijiedarbība ar barošanas maisījumiem, izraisot zondes aizsprostojanos, biopieejamības izmaiņas un zarnu darbības izmaiņas.
- Ieteikumus, kā lietot šļirces perorālai ievadīšanai un barošanas zondes, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, taču jāizvairās no greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošanas uzturā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efektivitāte dažādu audzēju veidu gadījumā

VITRAKVI ieguvums ir pierādīts vienas grupas pētījumos salīdzinoši nelielam pacientu skaitam, kuru audzējiem piemīt *NTRK* gēna saplūšana. VITRAKVI labvēlīgā ietekme ir pierādīta, pamatojoties uz kopējās atbildes reakcijas rādītāju un reakcijas ilgumu ierobežotam audzēju veida skaitam. Efektivitāte var kvantitatīvi atšķirties dažādiem audzēju veidiem, kā arī vienlaicīgām ģenētiskām izmaiņām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo iemeslu dēļ VITRAKVI jālieto tikai gadījumā, ja nav citu ārstēšanas iespēju, kurām ir pierādīts klīniskais ieguvums vai ja šādām terapijas iespējām nav rezultāta (piemēram, nav apmierinošu ārstēšanas iespēju).

Neiroloģiskās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņem larotrektinību, ir ziņots par neiroloģiskām blakusparādībām, ieskaitot reiboni, gaitas traucējumus un parestēzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu neiroloģiskās blakusparādības parādījās pirmo trīs terapijas mēnešu laikā. Atkarībā no šo simptomu smaguma un ilguma jāapsver VITRAKVI lietošanas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai pilnīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem larotrektinību, novērotas aknu funkcijas rādītāju novirzes, ieskaitot ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes (SF) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās notika pirmo 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ziņots par hepatotoksicitāti, kas izpaudās kā 2., 3. vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $\geq 2 \times$ NAR. Pacientiem ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos atkarībā no izmaiņu smaguma jāpārtrauc VITRAKVI lietošana uz laiku, jāpielāgo deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nepieciešams kontrolēt aknu funkcijas rādītājus, ieskaitot ALAT, ASAT, SF un bilirubīnu, pirms pirmās zāļu devas lietošanas, tad ik pēc 2 nedēļām pirmajā ārstēšanas mēnesī, pēc tam vienu reizi

mēnesī nākamo 6 mēnešu laikā, kā arī vēlāk periodiski terapijas laikā. Pacienti, kuriem konstatē transamināžu līmeņa paaugstināšanos, nepieciešamas biežākas pārbaudes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4/P-gp induktoriem

Jāizvairās no spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru vienlaicīgas lietošanas ar VITRAKVI, jo pastāv iedarbības samazināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto augsti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, kura nav grūtniece, jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Svarīga informācija par dažām sastāvdaļām

Nātrija benzoāts: zāles satur 2 mg katrā 1 ml.

Nātrijs: zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 5 ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz larotrektinību

CYP3A, P-gp un BCRP inhibitoru ietekme uz larotrektinību

Larotrektinibs ir citohroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substrāts. Lietojot VITRAKVI vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, P-gp un BCRP inhibitoriem (piemēram, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, troleandomicīnu, vorikonazolu vai greipfrūtiem), larotrektiniba koncentrācija plazmā var paaugstināties (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar itakonazola (spēcīgs CYP3A inhibitors un P-gp un BCRP inhibitors) 200 mg devu vienu reizi dienā 7 dienas pēc kārtas paaugstināja larotrektiniba C_{max} un AUC attiecīgi 2,8 un 4,3 reizes.

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar vienreizēju rifampicīna (P-gp un BCRP inhibitors) 600 mg devu paaugstināja larotrektiniba C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 un 1,7 reizes.

CYP3A un P-gp induktoru ietekme uz larotrektinību

Lietojot VITRAKVI vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem un spēcīgiem P-gp induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu vai asinszāli), larotrektiniba koncentrācija plazmā var pazemināties, un no tā ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka vienreizējas VITRAKVI 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar rifampicīna (spēcīgs CYP3A un P-gp induktors) 600 mg devu vienu reizi dienā 11 dienas pēc kārtas pazemināja larotrektiniba C_{max} un AUC attiecīgi par 71% un 81%. Klīniskie dati par vidēji spēcīga induktora ietekmi nav pieejami, bet ir sagaidāma larotrektiniba iedarbības samazināšanās.

Larotreklinība ietekme uz citām zālēm

Larotreklinība ietekme uz CYP3A substrātiem

Veseliem pieaugušajiem iegūtie klīniskie dati liecina, ka VITRAKVI lietošana (100 mg deva divas reizes dienā 10 dienas pēc kārtas) vienlaicīgi ar iekšķīgi lietotu midazolāmu paaugstināja midazolāma C_{max} un AUC 1,7 reizes salīdzinājumā ar midazolāma lietošanu monoterapijā, kas norāda, ka larotreklinibs ir vājš CYP3A inhibitors.

Lietojot CYP3A substrātus ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, alfentanilu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimožīdu, hinidīnu, sirolimu vai takrolimu) vienlaicīgi ar VITRAKVI, ir jāievēro piesardzība. Ja pacientiem, kuri lieto VITRAKVI, vienlaicīgi jālieto šie CYP3A substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu, nevēlamo blakusparādību dēļ var rasties nepieciešamība samazināt CYP3A substrātu devu.

Larotreklinība ietekme uz CYP2B6 substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs inducē CYP2B6. Larotreklinība lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 substrātiem (piemēram, bupropionu, efavirenzu) var samazināt to sistēmisko iedarbību.

Larotreklinība ietekme uz citiem transportieru substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs ir OATP1B1 inhibitors. Klīniskie pētījumi zāļu mijiedarbības izvērtēšanai ar OATP1B1 substrātiem nav veikti. Šī iemesla dēļ nevar izslēgt varbūtību, ka larotreklinība vienlaicīga lietošana ar OATP1B1 substrātiem (piemēram, valsartānu, statīniem) varētu pastiprināt to iedarbību.

Larotreklinība ietekme uz PXR regulēto enzīmu substrātiem

In vitro pētījumi liecina, ka larotreklinibs ir vājš PXR regulētu enzīmu (piemēram, CYP2C grupu un UGT) induktors. Larotreklinība lietošana vienlaicīgi ar CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19 substrātiem (piemēram, repaglinīds, varfarīns, tolbutamīds vai omeprazols) var samazināt to iedarbību.

Hormonālā kontracepcija

Pašlaik nav zināms, vai larotreklinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras izmanto sistēmiskas darbības hormonālo kontracepciju, jāiesaka papildus lietot barjeras metodi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pamatojoties uz darbības mehānismu, nevar izslēgt kaitējumu auglim, lietojot larotreklinību grūtniecības laikā. Pirms VITRAKVI terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā nepieciešams veikt grūtniecības testu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi. Tā kā pašlaik nav zināms, vai larotreklinibs var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras izmanto sistēmiskas darbības hormonālo kontracepciju, jāiesaka papildus lietot barjeras metodi.

Vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu, kuriem ir partnere reproduktīvā vecumā, kura nav grūtniece, jāiesaka lietot augsti efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā ar VITRAKVI un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.

Grūtniecība

Dati par larotreklinība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no VITRAKVI lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai larotreklinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Terapijas laikā ar VITRAKVI un 3 dienas pēc pēdējās zāļu devas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Klīniskie dati par larotrekliniba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos nenovēroja būtisku ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VITRAKVI mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri lieto larotreklinibu, ziņots par reiboni un nogurumu, lielākoties 1. un 2. smaguma pakāpes, pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus šajā laika periodā. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz viņi nav pārliecinājušies, ka terapijai ar VITRAKVI nav nevēlamas ietekmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās VITRAKVI nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) sastopamības biežuma samazinājuma secībā bija ALAT līmeņa paaugstināšanās (36%), ASAT līmeņa paaugstināšanās (33%), vemšana (30%), anēmija (28%), aizcietējums (28%), caureja (27%), slikta dūša (24%), nogurums (23%) un reibonis (20%).

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija 2. vai 3. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības. 4. pakāpe bija smagākā ziņotā pakāpe tādām nevēlamām blakusparādībām kā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (2%), ALAT līmeņa paaugstināšanās (1%), ASAT līmeņa paaugstināšanās, leukocītu skaita samazināšanās, trombocītu skaita samazināšanās, muskuļu vājums un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (katrs par $< 1\%$). 3. pakāpe bija smagākā ziņotā pakāpe šādām nevēlamām blakusparādībām: anēmija (7%), ķermeņa masas palielināšanās (6%), caureja (4%), gaitas traucējumi un vemšana (katrs 1%), nogurums, reibonis, parestēzija, slikta dūša, mialģija un aizcietējums (katrs $< 1\%$).

VITRAKVI lietošanas pilnīga pārtraukšana pētījuma zāļu izraisītu nevēlamu blakusparādību dēļ bija nepieciešama 2% pacientu (2 neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās gadījumi, 2 ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi un 2 ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi; pa vienam gadījumam gaitas traucējumi un muskuļu vājums). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kuru dēļ bija nepieciešama devas samazināšana, novērotas pirmajos trīs terapijas mēnešos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

VITRAKVI drošums tika novērtēts 361 pacientam ar TRK saplūšanas pozitīvu vēzi vienā no trīs pašlaik notiekošiem klīniskajiem pētījumiem – 1., 2. pētījumā (“NAVIGATE”), 3. pētījumā („SCOUT”) un pēcreģistrācijas periodā. Kopējā drošuma populācijā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 39,0 gadi (diapazons: 0; 90), un 37% bija pediatrikās populācijas pacienti. Terapijas ilguma mediāna kopējā drošuma populācijā ($n=361$) bija 16,2 mēneši (diapazons: 0,1; 89,1). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ($n=361$) saistībā ar VITRAKVI lietošanu, ir apkopotas 3. tabulā un 4. tabulā.

Blakusparādības ir iedalītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju.

Sastopamības biežuma grupas ir definētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri ārstēti ar VITRAKVI ieteicamajā devā (kopējā drošuma populācija, n=361) un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Visas pakāpes	3. un 4. pakāpe
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	
	Bieži	Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) ^a Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) ^a
	Retāk		Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija) ^{a, b}
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis	
	Bieži	Gaitas traucējumi Parestēzija	Gaitas traucējumi
	Retāk		Reibonis Parestēzija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	
	Bieži	Disgeizija ^c	Caureja Vemšana
	Retāk		Slikta dūša Aizcietējums
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms	Aknu bojājums ^d	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija	
	Bieži	Muskuļu vājums	
	Retāk		Mialģija Muskuļu vājums ^{a, b}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	
	Retāk		Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās)	
	Bieži	Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās ^a Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās ^a Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās)
	Retāk		Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs ^{a, b}

^a tika ziņots par 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

^b katras pakāpes biežums bija < 1%

^c Nevēlamā blakusparādība „disgeizija” ietver vēlamos terminus „disgeizija” un „garšas sajūtas traucējumi”.

^d ietver gadījumus ar ALAT/ASAT $\geq 3 \times \text{NAR}$ un bilirubīnu $\geq 2 \times \text{NAR}$

4. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pediatriskiem pacientiem ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri ārstēti ar VITRAKVI ieteicamajā devā (n=135), visas pakāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Zīdaiņi un mazi bērni (n=43) ^a	Bērni (n=67) ^b	Pusaudži (n=25) ^c	Pediatriskie pacienti (n=135)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija)	Anēmija Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnija) Leikocītu skaita samazināšanās (leikopēnija) Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)
	Bieži		Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	Trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija)	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži			Reibonis	
	Bieži	Reibonis	Reibonis Parestēzija Gaitas traucējumi	Parestēzija Gaitas traucējumi	Reibonis Parestēzija Gaitas traucējumi
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja	Slikta dūša Aizcietējums Vemšana Caureja
	Bieži		Disgeizija		Disgeizija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži		Mialģija	Mialģija	Mialģija
	Bieži	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums	Muskuļu vājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	Nogurums	Nogurums	Nogurums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās Ķermeņa masas palielināšanās (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās) Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- ^a Zīdaiņi/mazi bērni (no 28 dienām līdz 23 mēnešiem): ziņots par piecām 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās reakcijām (neitropēniju) un 2 sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs gadījumiem. 3. pakāpes reakcijas ietvēra 11 neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnijas) gadījumus, 4 ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumus, pa 3 anēmijas, caurejas un ķermeņa masas palielināšanās gadījumiem (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās), pa 2 sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs un vemšanas gadījumiem un 1 ASAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu.
- ^b Bērni (no 2 līdz 11 gadiem): ziņots par vienu 4. pakāpes leukocītu skaita samazināšanās gadījumu. Tika ziņots par deviņiem 3. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (neitropēnijas) gadījumiem, 4 ķermeņa masas palielināšanās gadījumiem (patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās), pa 2 ALAT līmeņa paaugstināšanās, anēmijas, caurejas un vemšanas gadījumiem un pa 1 ASAT līmeņa paaugstināšanās, gaitas traucējumu, parestēzijas un mialģijas gadījumam.
- ^c Pusaudži (no 12 līdz < 18 gadiem): netika ziņots par 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. 3. pakāpes reakcijas tika ziņotas pa vienai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās, noguruma, gaitas traucējumu un muskuļu vājuma gadījumā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neiroloģiskās blakusparādības

Kopējā drošuma datu bāzē (n=361) smagākā novērotā neiroloģisko blakusparādību pakāpe bija 3. vai 4. pakāpe, ko novēroja 10 (3%) pacientiem un kas ietvēra gaitas traucējumus (4 pacientiem, 1%), reiboni (3 pacientiem, < 1%) un parestēziju (3 pacientiem, < 1%). Kopējā sastopamība bija šāda: reibonis – 20% pacientu, parestēzija – 7% pacientu un gaitas traucējumi – 5% pacientu. Neiroloģiskās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama devas pielāgošana vai pārtraukšana, bija reibonis (1%), gaitas traucējumi (< 1%) un parestēzija (< 1%). Viens pacients pilnīgi pārtrauca terapiju 3. pakāpes gaitas traucējumu dēļ. Visos gadījumos, izņemot vienu, pacienti, kuriem novēroja pretvēža iedarbību un kuriem bija nepieciešama devas samazināšana, spēja turpināt zāļu lietošanu mazākā devā un/vai ar pielāgotu zāļu lietošanas shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem VITRAKVI, novērotas aknu funkcijas rādītāju, tostarp ALAT, ASAT, SF un bilirubīna līmeņa, novirzes.

Kopējā drošuma datu bāzē (n=361) smagākā novērotā transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija 4. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās 7 pacientiem (2%) un ASAT līmeņa paaugstināšanās 4 pacientiem (1%). 3. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja attiecīgi 26 (7%) un 22 (6%) pacientiem. Vairumā gadījumu 3. pakāpes līmeņa paaugstināšanās bija pārejoša, tā parādījās pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un uzlabojās līdz 1. pakāpei laika periodā līdz 3. vai 4. ārstēšanas mēnesim. 2. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos katru novēroja attiecīgi 37 (10%) un 33 (9%) pacientiem, un 1. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos novēroja attiecīgi 173 (48%) un 177 (49%) pacientiem.

ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos, kuras gadījumā bija nepieciešama devas pielāgošana vai pārtraukšana, novēroja attiecīgi 25 (7%) pacientiem un 21 (6%) pacientam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Divi pacienti pilnīgi pārtrauca ārstēšanu, viens pacients 3. pakāpes ALAT un 3. pakāpes ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Ziņots par hepatotoksicitāti, kas izpaudās kā 2., 3. vai 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $\geq 2 \times \text{NAR}$.

Dažos gadījumos VITRAKVI deva tika atcelta un atsākta ar samazinātu devu, savukārt citos gadījumos ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediatriskie pacienti

No 361 pacienta, kuri ārstēti ar VITRAKVI, 135 (37%) pacienti bija vecumā no dzimšanas līdz < 18 gadiem (n=13 no dzimšanas līdz < 3 mēnešiem, n=4 no ≥ 3 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem, n=17 no ≥ 6 mēnešiem līdz < 12 mēnešiem, n=9 no ≥ 12 mēnešiem līdz < 2 gadiem, n=30 no ≥ 2 gadiem līdz < 6 gadiem, n=37 no ≥ 6 gadiem līdz < 12 gadiem, n=25 no ≥ 12 gadiem līdz < 18 gadiem). Vairumā gadījumu konstatēja 1. vai 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, un tās izzuda bez VITRAKVI devas pielāgošanas vai terapijas pārtraukšanas. 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības parasti tika novērotas biežāk pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem. Par tām tika ziņots 77% pacientu no dzimšanas līdz < 3 mēnešiem un 47% pacientu vecumā no ≥ 3 mēnešiem līdz < 6 gadiem. Ir ziņots par neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos, kā rezultātā tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, veikta devas pielāgošana un devas atlikšana.

Gados vecāki cilvēki

No 361 pacienta kopējā drošuma populācijā, kuri saņēma VITRAKVI, 69 (19%) pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 22 (6%) pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Drošuma profils gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) neatšķiras no jaunāku pacientu drošuma profila. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija biežāk sastopama tāda nevēlamā blakusparādība kā reibonis (30% salīdzinājumā ar 28% visiem pieaugušajiem), anēmija (36% salīdzinājumā ar 28% visiem pieaugušajiem), caureja (25% salīdzinājumā ar 23% visiem pieaugušajiem), muskuļu vājums (13% salīdzinājumā ar 11% visiem pieaugušajiem), trombocītu skaita samazināšanās (12% salīdzinājumā ar 6% visiem pieaugušajiem), gaitas traucējumi (9% salīdzinājumā ar 5% visiem pieaugušajiem) un disgeizija (9% salīdzinājumā ar 6% visiem pieaugušajiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par VITRAKVI pārdozēšanu ir ierobežota. Pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jānozīmē vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori, pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EX12.

Darbības mehānisms

Larotreklinibs ir ar adenozintrifosfātu (ATF) konkurējošs un selektīvs tropomiozīna receptora kināzes (TRK) inhibitors, kas ir racionāli veidots, lai nepieļautu ar nemērķa (*off-target*) kināzēm saistītu aktivitāti. Larotrekliniba mērķis ir TRK grupas proteīni, kas ietver TRKA, TRKB un TRKC proteīnus, kurus kodē attiecīgi *NTRK1*, *NTRK2* un *NTRK3* gēni. Veicot analīzes ar plašu attīrītu enzīmu paneli, larotreklinibs inhibēja TRKA, TRKB un TRKC ar IC₅₀ vērtībām 5-11 nM robežās. Cita vienīgā kināzes aktivitāte tika konstatēta 100 reizes lielākā koncentrācijā. *In vitro* un *in vivo* audzēju modeļos larotreklinibam pierādīta pretvēža aktivitāte šūnās ar būtisku TRK proteīnu aktivāciju gēnu saplūšanas vai proteīna regulatorā domēna delēcijas dēļ, kā arī šūnās ar TRK proteīnu pārmērīgu ekspresiju.

Notiekot iekšējai (*in-frame*) gēnu saplūšanai, ko nodrošina cilvēka *NTRK1*, *NTRK2* un *NTRK3* gēnu hromosomu pārkārtošanās, veidojas onkogēni TRK saplūšanas proteīni. Šiem jaunajiem himēriskajiem onkogēnajiem proteīniem ir raksturīga atipiska ekspresija, kas izraisa būtisku kināzes aktivitāti, kas savukārt aktivē lejupejošos šūnu signālceļus, kas iesaistīti šūnu proliferācijas un izdzīvošanas procesā, izraisot ar TRK saplūšanu saistītu vēzi.

Lietojot TRK inhibitorus, ir novērotas iegūtās rezistences mutācijas. Larotrektinibam piemīt minimāla aktivitāte šūnu līnijās ar punktveida mutācijām TRKA kināzes domēnā, tai skaitā ar klīniski identificētu iegūtās rezistences mutāciju G595R. Punktveida mutācijas TRKC kināzes domēnā ar klīniski identificētu iegūto rezistenci pret larotrektinibu ietver G623R, G696A un F617L.

Primārās rezistences pret larotrektinibu molekulārie cēloņi nav zināmi. Tāpēc nav zināms, vai vienlaicīga onkogēna faktora klātbūtne papildus *NTRK* gēnu saplūšanai ietekmē TRK inhibīcijas efektivitāti. Noteikta ietekme uz larotrektiniba efektivitāti, ko rada vienlaicīgas genoma izmaiņas, ir aprakstīta tālāk (skatīt klīnisko efektivitāti).

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

36 veseliem pieaugušajiem vienreizēja VITRAKVI deva diapazonā no 100 mg līdz 900 mg klīniski nozīmīgi nepagarināja QT intervālu.

Zāļu 200 mg deva atbilst maksimālajai iedarbībai (C_{max}), kas līdzīga iedarbībai pēc 100 mg larotrektiniba lietošanas divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos. Lietojot VITRAKVI, novēroja QTcF saīsināšanos ar vidējo maksimālo ietekmi laika periodā no 3 līdz 24 stundām pēc C_{max} , kad tika konstatēta QTcF vidējā ģeometriskā saīsināšanās par -13,2 msek. (diapazons: no -10 līdz -15,6 msek.) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

Klīniskā efektivitāte

Pētījumu pārskats

VITRAKVI efektivitāti un drošumu pētīja trīs daudzcentru, atklātos, vienas grupas klīniskos pētījumos pieaugušiem un pediatrikās populācijas pacientiem ar vēzi (5. tabula). Divi pētījumi joprojām turpinās.

1. pētījumā un 3. pētījumā („SCOUT”) varēja piedalīties pacienti ar dokumentētu *NTRK* gēna saplūšanu un bez tās. 2. pētījumā („NAVIGATE”) tika iekļauti pacienti ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi. Apkopotā efektivitātes analīzes populācija ietver 364 pacientus ar pozitīvu TRK saplūšanas vēzi, kuri piedalījās trijos minētajos pētījumos un kuriem bija izmērāms audzējs atbilstoši RECIST

1.1. versijas kritērijiem, primārs ne-CNS audzējs un vismaz viena saņemta larotrektiniba deva laikā līdz 2024. gada jūlijam. Šiem pacientiem vajadzēja būt saņēmušiem iepriekšēju standartterapiju atbilstoši audzēja veidam un slimības stadijai vai, pēc pētnieka ieskatiem, veiktai radikālai ķirurģiskai ārstēšanai (piemēram, ekstremitātes amputācija, sejas rezekcija vai paralīzi izraisoša procedūra), vai arī atzītiem par nespējīgiem panest vai gūt klīniski nozīmīgu ieguvumu no pieejamās standarta aprūpes progresējošas slimības gadījumā. Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji bija vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR) saskaņā ar Neatkarīgās maskētās uzraudzības komitejas (*blinded independent review committee*, BIRC) slēdzienu.

Turklāt 2. pētījumā („NAVIGATE”) un 3. pētījumā („SCOUT”) tika iekļauti 60 pacienti ar primāriem CNS audzējiem un izmērāmu audzēja lielumu sākuma stāvoklī. Piecdesmit septiņi no 60 pacientiem ar primāriem CNS audzējiem iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu (ķirurģiska operācija, staru terapija un/vai iepriekšēja sistēmiska terapija). Audzēja atbildes reakciju uz ārstēšanu pētnieks vērtēja saskaņā ar RANO vai RECIST 1.1. versijas kritērijiem.

NTRK gēna saplūšanas noteikšanai tika izmantoti audu paraugi molekulārās testēšanas metodēm, ko parasti veic sertificētas laboratorijas – jaunās paaudzes sekvenčēšana (*next generation sequencing*, NGS) tika izmantota 327 pacientiem, polimerāzes ķēdes reakcija (*polymerase chain reaction*, PCR) tika izmantota 14 pacientiem, fluorescentā *in situ* hibridizācija (FISH) tika izmantota 18 pacientiem,

un citas testēšanas metodes (sekvencēšana, *Nanostring*, Sangera sekvencēšana vai hromosomu molekulārā kariotipēšana (*Chromosomal Microarray analysis*)) 5 pacientiem.

5. tabula. Klīniskie pētījumi, kas izmantoti efektivitātes analīzē norobežotu un primāru CNS audzēju gadījumā

Pētījuma nosaukums, plānojums un pacientu populācija	Deva un zāļu forma	Efektivitātes analīzē iekļautie audzēju veidi	n
1. pētījums NCT02122913 - I fāzes, atklāts, devas palielināšanas un kohortas paplašināšanas pētījums; kohortas paplašināšanas fāzē bija nepieciešami audzēji ar <i>NTRK</i> gēna saplūšanu - Pieaugušie pacienti (≥ 18 gadi) ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i> gēna saplūšanu	Devas līdz 200 mg vienu vai divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	Vairogdziedzeris (n=4) Siekalu dziedzeris (n=3) GIST (n=2) ^a Miksto audu sarkoma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Nezināms primārā vēža veids (n=1)	13
2. pētījums „NAVIGATE” NCT02576431 - II fāzes, daudz NACIONĀLS, atklāts, audzēju „groza” pētījums - Pieaugušie un pediatrikie pacienti ≥ 12 gadu vecumā ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i> gēna saplūšanu	100 mg divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Miksto audu sarkoma (n=28) Vairogdziedzeris (n=26) ^b Resnā zarna (n=25) Siekalu dziedzeris (n=24) Primārs CNS audzējs (n=19) Melanoma (n=10) ^b Krūts dziedzeris, neseekretors (n=10) ^b Aizkuņģa dziedzeris (n=7) Krūts dziedzeris, sekretors (n=5) Holangiokarcinoma (n=4) GIST (n=3) ^a Kuņģis (n=3) Prostata (n=2) Aklās zarnas piedēklis, atipisks karcinoids plaušu vēzis, kaulu sarkoma, dzemdes kakls, aknas ^c , divpadsmitpirkstu zarna, ārējais dzirdes kanāls ^b , barības vads, SCLC ^{b, d} , taisnā zarna, sēklinieki ^b , aizkrūts dziedzeris, nezināms primārā vēža veids, urīnpūšļa epitēlijs, dzemde (n=1 katrs)	210
3. pētījums „SCOUT” NCT02637687 I/II fāzes, daudz NACIONĀLS, atklāts, devas palielināšanas un kohortas paplašināšanas pētījums; II fāzes kohortas paplašināšanā iekļāva pacientus ar progresējošiem norobežotiem audzējiem un <i>NTRK</i>	Devas līdz 100 mg/m ² divas reizes dienā (25 mg, 100 mg kapsulas vai 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai)	Bērnu fibrosarkoma (n=49) Miksto audu sarkoma (n=42) ^b Primārs CNS audzējs (n=41) Iedzimta mezoblastiskā nefroma (n=2) Kaulu sarkoma (n=2) Krūts dziedzeris, sekretors,	141

gēna saplūšanu, ieskaitot lokāli progresējošu bērnu fibrosarkomu • Pediatrikie pacienti vecumā no dzimšanas līdz 21 gadam ar progresējošu vēzi vai primāru CNS audzēju		dzemdes kakls, lipofibromatoze, melanoma, vairogdziedzeris (n=1 katrs)	
Kopējais pacientu skaits (n) *			364

* ietver 304 pacientus ar Neatkarīgās uzraudzības komitejas novērtētu audzēja atbildes reakciju un 60 pacientus ar primāriem CNS audzējiem (ieskaitot astrocitomu, gangliogliomu, glioblastomu, gliomu, glioneironālus audzējus, nervu šūnu un jauktus nervu šūnu-gliju šūnu audzējus, oligodendrogliomu un primitīvu neuroektodermālu audzēju, nav precizēts) ar pētnieka novērtētu audzēja atbildes reakciju.

^a GIST (*gastrointestinal stromal tumour*): kuņģa un zarnu trakta stromas audzējs.

^b dažiem pacientiem tika novērotas metastāzes smadzenēs šādiem audzēju veidiem: plaušu (NSCLC, SCLC), vairogdziedzera, melanomas, krūts dziedzeris (nesekretora), ārējā dzirdes kanāla, mīksto audu sarkomas un sēklinieku.

^c NSCLC (*non-small cell lung cancer*): nesīkšūnu plaušu vēzis.

^d SCLC (*small cell lung cancer*): sīkšūnu plaušu vēzis.

^e hepatocelulārā karcinoma.

Sākuma stāvokļa raksturlielumi apkopotajā 304 pacientu grupā ar norobežotiem audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu bija šādi: vecuma mediāna 44,5 gadi (diapazons: 0-90 gadi); 33% <18 gadus veci un 67% ≥18 gadus veci; 55% piederēja baltajai rasei un 47% bija vīriešu dzimuma pacienti; ECOG funkcionālais stāvoklis (*performance status*, PS) 0-1 (88%), 2 (10%) vai 3 (2%). Devīdesmit viens procents pacientu iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu, kas definēta kā ķirurģiska operācija, staru terapija vai sistēmiska terapija. 72% no šiem pacientiem iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju ar sistēmiskas terapijas shēmu mediānu 1. Divdesmit astoņi procenti no visiem pacientiem iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Šiem 304 pacientiem visbiežāk sastopamie audzēju veidi bija mīksto audu sarkoma (24%), bērnu fibrosarkoma (16%), plaušu vēzis (11%), vairogdziedzera vēzis (10%), siekalu dziedzeris (9%) un resnās zarnas vēzis (8%).

Sākuma stāvokļa raksturlielumi 60 pacientiem ar pētnieka izvērtētiem primāriem CNS audzējiem un *NTRK* gēna saplūšanu bija šādi: vecuma mediāna 9,1 gads (diapazons: 0-79 gadi); 43 pacienti bija < 18 gadus veci un 17 pacienti bija ≥ 18 gadus veci; 39 pacienti piederēja baltajai rasei un 28 pacienti bija vīriešu dzimuma; ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0-1 (52 pacienti) vai 2 (5 pacienti).

Piecdesmit septiņi (95%) pacienti iepriekš bija saņēmuši vēža ārstēšanu, kas definēta kā ķirurģiska operācija, staru terapija vai sistēmiska terapija. Šo pacientu iepriekš saņemto sistēmiskās terapijas shēmu mediāna bija 1.

Efektivitātes rezultāti

Apkopotie efektivitātes rezultāti attiecībā uz vispārējo atbildes reakcijas rādītāju, atbildes reakcijas ilgumu un laiku līdz pirmajai atbildes reakcijai primārās analīzes populācijā (n=304) un ar *post-hoc* pievienoto primāru CNS audzēju populāciju (n=60), rezultātā veidojot apkopoto populāciju (n=364), ir attēloti 6. tabulā un 7. tabulā.

6. tabula: Apkopotie efektivitātes rezultāti norobežotu audzēju gadījumā, ieskaitot un neieskaitot primārus CNS audzējus

Efektivitātes rādītājs	Analīze norobežotu audzēju gadījumā, neieskaitot primārus CNS audzējus (n=304)^a	Analīze norobežotu audzēju gadījumā, ieskaitot primārus CNS audzējus (n=364)^{a, b}
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) % (n) [95% TI]	65% (198) [59; 70]	60% (219) [55; 65]
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	22% (66)	20% (71)
Patoloģiska pilnīga atbildes reakcija^c	7% (20)	5% (20)
Dalēja atbildes reakcija (PR)	37% (112)	35% (128)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai (mediāna, mēneši) [diapazons]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Atbildes reakcijas ilgums (mediāna, mēneši) [diapazons]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% ar ilgumu ≥ 12 mēneši	80%	79%
% ar ilgumu ≥ 24 mēneši	66%	65%
% ar ilgumu ≥ 36 mēneši	57%	54%
% ar ilgumu ≥ 48 mēneši	48%	47%

+ apzīmē turpināšanos.

^a Neatkarīgās uzraudzības komitejas analīze saskaņā ar RECIST v1.1 norobežotiem audzējiem, izņemot primārus CNS audzējus (304 pacienti).

^b Novērtēts, izmantojot RANO vai RECIST v1.1 kritērijus primāriem CNS audzējiem (60 pacienti).

^c Patoloģiski PR bija PR, ko sasniedza pacienti, kuri tika ārstēti ar larotrektinibu un kuriem pēc tam tika veikta ķirurģiska audzēja rezekcija, un kuriem pēcoperācijas patoloģiskajā novērtēšanā netika atklātas dzīvotspējīgas audzēja šūnas un tika noteiktas negatīvas robežas. Pirmsoperācijas labākā atbildes reakcija šiem pacientiem tika pārklassificēta par patoloģisku PR pēc operācijas, saskaņā ar RECIST v1.1.

7. tabula. Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs atkarībā no audzēja veida*

Audzēja veids	Pacienti (n=364)	ORR ^a		DOR			Diapazons (mēneši)
		%	95% TI	mēneši			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Mīksto audu sarkoma	72	68%	56%; 79%	80%	72%	60%	0,03+; 84,7+
Primārs CNS	60	35%	23%; 48%	66%	50%	50%	2,8+; 70,9+
Bērnu fibrosarkoma	49	94%	83%; 99%	83%	66%	60%	1,6+; 73,7+
Plaušas	32	69%	50%; 84%	75%	52%	45%	1,9+; 67,2+
Vairogdziedzeris	31	65%	45%; 81%	85%	63%	47%	3,7; 83,9+
Siekalu dziedzeris	27	85%	66%; 96%	91%	86%	76%	2,7; 81,1+
Resnā zarna	25	48%	28%; 69%	83%	62%	31%	3,9; 56,3+
Krūts dziedzeris	16						
Nesekretors ^c	10	30%	7%; 65%	67%	0%	0%	7,4; 15,3
Sekretors ^b	6	83%	36%; 100%	80%	80%	80%	11,1; 69,2+
Melanoma	11	45%	17%; 77%	50%	NS	NS	1,9+; 23,2+
Aizkuņģa dziedzeris	7	14%	0%; 58%	0%	0%	0%	5,8; 5,8
Kuņģa un zarnu trakta stromas audzējs	5	80%	28%; 99%	75%	38%	38%	9,5; 50,4+
Kaulu sarkoma	3	33%	1%; 91%	0%	0%	0%	9,5; 9,5
Iedzimta mezoblastiskā nefroma	2	100%	16%; 100%	100%	100%	50%	32,9; 44,5
Dzemdes kakls	2	50%	1%; 99%	100%	NS	NS	18,7+; 18,7+
Nezināms primārais vēzis	2	100%	16%; 100%	0	0	0	5,6; 7,4
Ārējais dzirdes kanāls	1	100%	3%; 100%	100%	100%	100%	45,1+; 45,1+
Lipofibromatoze	1	100%	3%; 100%	100%	NS	NS	17,7+; 17,7+

DOR: atbildes reakcijas ilgums

NN: nav novērtēts

NS: nav sasniegts

* dati par šādiem audzēju veidiem nav pieejami: holangiokarcinoma (n=4); kuņģis (n=3); prostata (n=2); aklās zarnas piedēklis, aknas, divpadsmitpirkstu zarna, barības vads, taisnā zarna, sēklinieki, aizkrūts dziedzeris, urīnpūšļa epitelījs, dzemde (n=1 katrs)

+ apzīmē atbildes reakcijas turpināšanos

^a izvērtēts atbilstoši neatkarīgās uzraudzības komitejas analīzei saskaņā ar RECIST v1.1 visiem audzēju veidiem, izņemot pacientus ar primāriem CNS audzējiem, kurus novērtēja, izmantojot RANO vai RECIST v1.1 kritērijus

^b ar 2 pilnīgām atbildes reakcijām, 2 daļējām atbildes reakcijām

^c ar 1 pilnīgu atbildes reakciju, 2 daļējām atbildes reakcijām

Tā kā vēzis ar pozitīvu TRK saplūšanu ir reti sastopams, tika pētīti pacienti ar dažādiem audzējiem, un dažu audzēja veidu gadījumā pieejamais pacientu skaits bija ierobežots, kas izraisa nenoteiktību katra audzēja veida ORR novērtēšanā. Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) kopējā populācijā var neatspoguļot sagaidāmo atbildes reakciju noteikta audzēja veida gadījumā.

Pieaugušo apakšgrupā (n=222) ORR bija 51%. Pediatrikajā apakšgrupā (n=142) ORR bija 74%.

No 257 pacientiem ar plašu molekulāro raksturojumu pirms ārstēšanas ar larotrektinību, 120 pacientiem, kuriem bez *NTRK* gēna saplūšanas bija arī citas genoma izmaiņas, ORR bija 53%, un 137 pacientiem bez citām genoma izmaiņām ORR bija 68%.

Apkopotā primārās analīzes kopa

Apkopotajā primārajā analīzē bija 304 pacienti, un tajā nebija iekļauti primārie CNS audzēji. Terapijas ilguma mediāna pirms slimības progresēšanas, pamatojoties uz datu apkopošanu 2024. gada jūlijā, bija 15,9 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 99,4 mēnešiem). Piecdesmit pieci procenti pacientu saņēma VITRAKVI 12 mēnešus vai ilgāk, 37% saņēma VITRAKVI 24 mēnešus vai ilgāk, un 28% saņēma VITRAKVI 36 mēnešus vai ilgāk. Analīzes laikā turpinājās novērošanas periods 27% pacientu.

Atbildes reakcijas ilguma mediāna analīzes brīdī bija 43,3 mēneši (diapazons: 0,0+ līdz 84,7+), taču saskaņā ar aprēķiniem 80% [95% TI: 74; 86] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 12 mēnešus vai ilgāk, 66% [95% TI: 59; 74] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 24 mēnešus vai ilgāk, un 57% [95% TI: 49; 64] gadījumu atbildes reakcija turpinājās 36 mēnešus vai ilgāk. Astoņdesmit trīs procenti (83%) [95% TI: 79; 88] ārstēto pacientu bija dzīvi vienu gadu pēc terapijas sākuma, 73% [95% TI: 68; 78] pēc diviem gadiem un 68% [95% TI: 63; 74] pēc trīs gadiem, un kopējās dzīvildzes mediāna vēl nav sasniegta. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna analīzes brīdī bija 28,0 mēneši, dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija 63% [95% TI: 57; 69] pēc 1 gada, 54% [95% TI: 48; 60] pēc 2 gadiem un 44% [95% TI: 38; 50] pēc 3 gadiem. Apvienotajā primārajā analīzē audzēja izmēru izmaiņu mediāna bija samazināšanās par 66%.

Pacienti ar primāriem CNS audzējiem

Datu apkopošanas beigu datumā no 60 pacientiem ar primāriem CNS audzējiem apstiprināta atbildes reakcija tika novērota 21 pacientam (35%), 5 no 60 pacientiem (8%) bija pilnīga atbildes reakcija un 16 pacientiem (27%) bija daļēja atbildes reakcija. Turklāt 24 pacientiem (40%) bija stabila slimība. Trīspadsmit pacientiem (22%) bija progresējoša slimība. Datu apkopošanas beigu datumā ārstēšanas ilgums bija no 1,2 līdz 67,3 mēnešiem un ārstēšana turpinājās 20 no 60 pacientiem, un visi no šiem pacientiem saņēma ārstēšanu pēc slimības progresēšanas.

Zāļu reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem ar vēzi pēc VITRAKVI kapsulu lietošanas larotrektiniba maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta aptuveni 1 stundu pēc devas lietošanas. Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 3 stundas, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 8 dienu laikā ar sistēmisku akumulāciju 1,6 reizes. Lietojot ieteicamo devu 100 mg divas reizes dienā, aritmētiskais vidējais ($\pm$ standartnovirze) C_{max} un dienas AUC pieaugušajiem līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 914 ± 445 ng/ml un 5410 ± 3813 ng*h/ml.

In vitro pētījumi liecina, ka larotrektinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6, un tā ietekme uz šo CYP substrātu klīrensu ir mazticama.

In vitro pētījumi liecina, ka larotrektinibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 un MATE2-K transportierus, un tā ietekme uz šo transportieru substrātu klīrensu ir mazticama.

Uzsūkšanās

VITRAKVI ir pieejams kapsulas un šķīduma iekšķīgai lietošanai veidā.

Pēc vienreizējas iekšķīgas 100 mg devas lietošanas larotrektiniba vidējā absolūtā biopieejamība bija 34% (diapazons: no 32% līdz 37%). Veseliem pieaugušajiem larotrektiniba AUC pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai zāļu formas lietošanas bija līdzvērtīgs kapsulas AUC, bet C_{max} pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas bija par 36% augstāka.

Lietojot VITRAKVI pēc maltītes ar augstu tauku un kaloriju saturu, veselām personām larotrektiniba C_{max} samazinājās par aptuveni 35% un AUC nemainījās, salīdzinot ar C_{max} un AUC rādītājiem no rīta tukšā dūšā.

Zāļu, kas paaugstina kuņģa pH līmeni, ietekme uz larotrektinibu

Larotrektiniba šķīdība ir atkarīga no pH līmeņa. *In vitro* pētījumi liecina, ka kuņģa un zarnu traktam raksturīgajos šķīduma tilpumos larotrektinibs pilnībā šķīst visā kuņģa un zarnu trakta pH diapazonā ietvaros. Tāpēc ir mazticams, ka pH modificējoši līdzekļi ietekmēs larotrektiniba iedarbību.

Izkliede

Larotrekliniba vidējais izklijes tilpums veselēm pieaugušajiem bija 48 l pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu devu. Larotrekliniba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* bija aptuveni 70%, un tā nebija atkarīga no zāļu koncentrācijas. Koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija aptuveni 0,9.

Biotransformācija

In vitro larotreklinibs metabolizējās galvenokārt ar CYP3A4/5 starpniecību. Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas larotrekliniba 100 mg devas iekšķīgas lietošanas veselēm pieaugušajiem galvenās cirkulējošās radioaktīvi iezīmēto zāļu sastāvdaļas bija neizmainīts larotreklinibs (19%) un O-glikuronīds, kas izveidojies pēc hidroksipiroolidinurīnvielas grupas (26%) zaudēšanas.

Eliminācija

Pacienti ar vēzi pēc VITRAKVI 100 mg lietošanas divas reizes dienā larotrekliniba eliminācijas pusperiods plazmā bija aptuveni 3 stundas. Larotrekliniba vidējais klīrenss (CL) bija aptuveni 34 l/h pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu VITRAKVI devu.

Ekskrēcija

Pēc 100 mg radioaktīvi iezīmēta larotrekliniba iekšķīgas lietošanas veselēm pieaugušajiem 58% no ievadītās radioaktivitātes tika atklāti fecēs un 39% tika atklāti urīnā, bet pēc radioaktīvi iezīmētas i.v. mikrodevas intravenozas ievadīšanas apvienojumā ar 100 mg iekšķīgi lietotu larotrekliniba devu 35% no ievadītās radioaktivitātes tika atklāti fecēs un 53% tika atklāti urīnā. Pēc i.v. mikrodevas ievadīšanas 29% tika atklāti urīnā neizmainītu zāļu veidā, kas liecina, ka tieša renāla ekskrēcija veido 29% no kopējā klīrensa.

Linearitāte/nelinearitāte

Larotrekliniba laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) veselēm pieaugušajiem pēc vienreizējas devas palielinājās proporcionāli devai līdz 400 mg devai un nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai devas diapazonā no 600 līdz 900 mg.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskie pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi (C_{max} un AUC), iedarbība pediatriskiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 100 mg/m², maksimāli 100 mg divas reizes dienā, bija augstāka nekā pieaugušajiem (≥18 gadi), lietojot 100 mg devu divas reizes dienā (skatīt 8. tabulu).

Dati, kas nosaka iedarbību maziem bērniem (no 1 mēneša līdz <2 gadu vecumam) ieteicamajā devā, ir ierobežoti (n = 46).

8. tabula. Iedarbība ($C_{\max}$ un AUC^a) pacientiem atbilstoši vecuma grupai, lietojot rekomendēto devu 100 mg/m² un ievērojot maksimālo devu 100 mg divas reizes dienā

Vecuma grupa	n=438 ^b	Iedarbības atšķirība, salīdzinot ar ≥ 18 gadus veciem pacientiem ^c	
		$C_{\max}$	AUC^a
1 līdz < 3 mēneši	12	3,2	4,5
3 līdz < 6 mēneši	4	3,0	3,2
6 līdz < 12 mēneši	19	2,1	1,7
1 līdz < 2 gadi	11	1,6	1,1
2 līdz < 6 gadi	37	1,6	1,1
6 līdz < 12 gadi	38	1,3	1,2
12 līdz < 18 gadi	32	0,9	0,8
≥ 18 gadi	285	1,0	1,0

^a laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes līdzsvara koncentrācijas apstākļos

^b pacientu skaits no 2024. gada 23. septembra ziņojuma

^c iedarbības atšķirība ir norādītās vecuma grupas attiecība pret ≥ 18 gadu grupu. Iedarbības atšķirība “1” nozīmē atšķirības neesamību.

Simulācijas ir pierādījušas, ka deva 50 mg/m² divas reizes dienā pacientiem vecumā līdz 3 mēnešiem rada iedarbību, kas ir salīdzināma ar iedarbību pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem, lietojot devu 100 mg/m² divas reizes dienā, un iedarbības rādītāji ($C_{\max}$, AUC , C_{trough}) nav zemāki par simulēto iedarbību pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem. Klīniskie dati par 50 mg/m² devas divas reizes dienā lietošanu pacientiem vecumā līdz 3 mēnešiem nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Larotrektinība iedarbība pacientiem > 65 gadu vecumā salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem (< 65 gadi) klīniski nozīmīgi neatšķiras.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Farmakokinētikas pētījumu veica pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*), vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) un smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem un veselām, pieaugušām kontroles grupas personām ar normālu aknu darbību un saskaņotiem vecuma, ķermeņa masas indeksa un dzimuma rādītājiem. Visi pētījuma dalībnieki saņēma vienreizēju larotrektinība 100 mg devu. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja larotrektinība $AUC_{0-\text{inf}}$ palielināšanos attiecīgi 1,3, 2 un 3,2 reizes, salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Novēroja nelielu $C_{\max}$ palielināšanos attiecīgi 1,1, 1,1 un 1,5 reizes.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Farmakokinētikas pētījumu veica pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, un veselām, pieaugušām kontroles grupas personām ar normālu nieru darbību un saskaņotiem vecuma, ķermeņa masas indeksa un dzimuma rādītājiem. Visi pētījuma dalībnieki saņēma vienreizēju larotrektinība 100 mg devu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem novēroja larotrektinība $C_{\max}$ un $AUC_{0-\text{inf}}$ palielināšanos attiecīgi 1,25 un 1,46 reizes, salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību.

Citas īpašas pacientu grupas

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzi dzimums un rase neietekmē larotrektinība sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Sistēmiskā toksicitāte tika novērtēta pētījumos ar žurkām un pērtiķiem, katru dienu laika periodā līdz 3 mēnešiem iekšķīgi lietojot zāles. Devu ierobežojošus ādas bojājumus novēroja tikai žurkām, un tie bija galvenie mirstības un saslimstības iemesli. Pērtiķiem ādas bojājumus nenovēroja.

Pērtiķiem kuņģa un zarnu trakta toksicitātes klīniskās pazīmes bija devu ierobežojošas. Pētījumā ar žurkām smaga toksicitāte (STD10) tika novērota, lietojot devas, kas atbilda no 1 līdz 2 reizes lielākam AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Pētījumā ar pērtiķiem nenovēroja nozīmīgu sistēmisku toksicitāti, lietojot devas, kas atbilda >10 reizu lielākam AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas.

Embriotoksicitāte/teratogenitāte

Larotrektinibs nebija teratogēns un embriotoksisks, lietojot to katru dienu organoģenēzes periodā grūsnām žurku un trušu mātītēm toksiskās devās, t.i., devās, kas atbilst 32 reizu lielākam (žurkas) un 16 reizu lielākam (truši) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotrektinibs šķērso placentāro barjeru abām sugām.

Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes pētījumi ar larotrektinibu nav veikti. Trīs mēnešu toksicitātes pētījumos larotrektinibam nebija ietekmes uz tēviņu reproduktīvo orgānu sistēmu histoloģisko atradi žurkām un pērtiķiem, lietojot lielākās pārbaudītās devas, kas atbilst aptuveni 7 reizes lielākam (žurku tēviņi) un 10 reizu lielākam (pērtiķu tēviņi) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotrektinibs neietekmēja žurku spermatogēzi.

1 mēnesi ilgā atkārtotu devu pētījumā ar žurkām novēroja mazāku dzelteno ķermeņu skaitu, anestrus fāzes sastopamības palielināšanos un samazinātu dzemdes masu ar dzemdes atrofiju, un šī ietekme bija atgriezeniska. 3 mēnešus ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem netika novērota ietekme uz mātīšu reproduktīvo orgānu sistēmu, lietojot devas, kas atbilst aptuveni 3 reizes (žurku mātītes) un 17 reizes lielākam (pērtiķu mātītes) AUC nekā cilvēkiem pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Larotrektinibu ievadīja juvenilām žurkām no 7. līdz 70. postnatālā perioda dienai (PND). Mirstību pirms atšķiršanas no zīdīšanas (pirms 21. PND) novēroja grupai, kas saņēma lielu devu, kas atbilda no 2,5 līdz 4 reizēm lielākam AUC nekā pēc ieteicamās devas lietošanas. Ietekmi uz augšanu un nervu sistēmu novēroja, lietojot devu, kas atbilda no 0,5 līdz 4 reizes lielākam AUC nekā pēc ieteicamās devas lietošanas. Vīrišķā un sievišķā dzimuma mazuliem pirms atšķiršanas no zīdīšanas konstatēja mazāku ķermeņa masas palielināšanos, bet pēc atšķiršanas no zīdīšanas sievišķā dzimuma mazuliem ķermeņa masa palielinājās pēc zāļu iedarbības perioda beigām, tomēr vīrišķā dzimuma mazuliem uzlabošanās nenovēroja un mazāku ķermeņa masas palielināšanos novēroja arī pēc atšķiršanas no zīdīšanas. Augšanas aizture tēviņiem bija saistīta arī ar aizkavētu pubertāti. Nervu sistēmas darbības traucējumi (t.i., pakārkāju funkcionalitātes izmaiņas un, iespējams, biežāka acu mirkšķināšana) daļēji uzlabojās. Turklāt lielas devas gadījumā ziņoja arī par samazinātu grūsnības rādītāju, neskatoties uz normālu pārošanos.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar larotrektinibu nav veikti.

Larotrektinibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testos un *in vitro* zīdītāju mutagenēzes testos. Larotrektinibam bija negatīvs rezultāts *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā, lietojot maksimālo panesamo devu – 500 mg/kg.

Farmakoloģiskais drošums

Larotrekthinība farmakoloģisko drošumu vērtēja vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos, kuros noteica ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu, CNS, elpošanas sistēmu un kuņģa un zarnu traktu dažādām sugām. Larotrekthinībai nebija nevēlamas ietekmes uz hemodinamikas rādītājiem un EKG intervāliem telemetriskos mērījumos pērtiķiem, ja zāļu iedarbība (C_{max}) aptuveni 6 reizes pārsniedza cilvēkam pieļaujamo terapeitisko iedarbību. Pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem (žurkām, pelēm, makaku sugas pērtiķiem) larotrekthinībai nebija neirobiheiviorālas ietekmes, ja zāļu iedarbība (C_{max}) vismaz 7 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam. Larotrekthinībs neietekmēja elpošanas funkciju žurkām, ja iedarbība (C_{max}) vismaz 8 reizes pārsniedza cilvēkam pieļaujamo terapeitisko iedarbību. Pētījumos ar žurkām larotrekthinībs paātrināja barības pārvietošanos zarnu traktā, kā arī pastiprināja kuņģa sekrēciju un skābumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Attīrīts ūdens
Hidroksipropilbetadekss 0,69
Sukraloze (E 955)
Nātrija citrāts (E 331)
Nātrija benzoāts (E 211)
Zemeņu aromatizētājs
Citronskābe (E 330)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas reizes: 10 dienas.
Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas (III klase) stikla pudele ar bērniem neatveramu uzskrūvējamu polipropilēna (PP) vāciņu.

Katra kastīte satur divas pudeles, kurās ir 50 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu

Šļirce perorālai ievadīšanai

- izmantojiet piemērotu šļirci perorālai ievadīšanai ar CE marķējumu un pudeles adapteru (ar 28 mm diametru), ja nepieciešams;
 - tilpumam, kas mazāks par 1 ml, izmantojiet 1 ml šļirci perorālai ievadīšanai ar 0,1 ml gradāciju;
 - 1 ml un lielākam tilpumam izmantojiet 5 ml šļirci perorālai ievadīšanai ar 0,2 ml gradāciju;
- atveriet pudeli: piespiediet pudeles vāciņu un pagrieziet to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;
- ievietojiet pudeles adapteru pudeles kakliņā un pārliedzinieties, ka tas ir labi nofiksēts;
- paņemiet šļirci perorālai ievadīšanai un pārliedzinieties, ka virzulis ir pilnībā nospiežs. Ievietojiet šļirci perorālai ievadīšanai adaptera atverē. Apgrieziet pudeli otrādi;
- piepildiet šļirci perorālai ievadīšanai ar nelielu šķidruma daudzumu, atvelkot virzuli uz leju, tad paspiediet virzuli uz augšu, lai atbrīvotos no gaisa burbuļiem. Atvelciet virzuli uz leju līdz iedaļai, kas atbilst nozīmētajam zāļu daudzumam mililitros;
- apgrieziet pudeli ar augšpusi uz augšu un izņemiet šļirci perorālai ievadīšanai no pudeles adaptera;
- lēnām nospiediet virzuli un iztukšojiet šļirci virzienā uz vaiga iekšpusi, lai veicinātu dabisku norīšanu;
- aizveriet pudeli ar oriģinālo pudeles vāciņu (atstājot adapteru ievietotu vietā).

Nazogastrālā barošanas zonde

- Lietojiet piemērotu nazogastrālo barošanas zondi. Nazogastrālās barošanas zondes ārējais diametrs jāizvēlas atkarībā no pacienta individuālajām īpašībām. Parastie zondes diametri, garumi un atvasinātie sagatavošanas tilpumi ir norādīti 9. tabulā.
- Barošana ir jāpārtrauc un zonde jāskalo ar vismaz 10 ml ūdens. **PIEZĪME:** skatīt apakšpunktā zemāk izņēmumus attiecībā uz jaundzimušajiem un pacientiem ar šķidruma uzņemšanas ierobežojumiem.
- Lai ievadītu VITRAKVI nazogastrālajā barošanas zondē, jāizmanto piemērota šļirce. Zonde vēlreiz jāizskalo ar vismaz 10 ml ūdens, lai pārliedzinātos, ka VITRAKVI ir ievadīts un lai iztīrītu zondi.
Jaundzimušiem un bērniem ar šķidruma uzņemšanas ierobežojumiem var būt nepieciešama zondes skalošana ar minimālu tilpumu no 0,5 līdz 1 ml vai skalošana ar gaisu, lai ievadītu VITRAKVI.
- Atsāciet barošanu.

9. tabula. Ieteicamie zondes izmēri katrai vecuma grupai

Pacients	Zondes diametrs standarta uzturam	Zondes diametrs augsta blīvuma uzturam	Zondes garums (cm)	Zondes uzpildīšanas tilpums (ml)
Jaundzimušais	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Bērns	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Pieaugušais	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 19. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpinātu pētīt larotreklinība ilgtermiņa toksicitāti un ietekmi uz attīstību pediatrijas pacientiem, īpašu uzmanību pievēršot neiroloģiskajai attīstībai, tai skaitā izziņas funkcijai, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma LOXO-TRK-15003 (SCOUT) galīgais ziņojums, tai skaitā datus par 5 gadu novērošanu.	2027. gada 31. marts

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 25 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Norīt nesadalītas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1385/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VITRAKVI 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 25 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt nesadalītas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS
--

EU/1/19/1385/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 100 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Norīt nesadalītas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1385/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VITRAKVI 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 100 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Norīt nesadalītas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS
--

EU/1/19/1385/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VITRAKVI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 20 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur: E 211. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 x 50 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 10 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1385/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VITRAKVI 20 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VITRAKVI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
larotrectinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur larotrektiniba sulfātu, kas atbilst 20 mg larotrektiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur: E 211. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 10 dienu laikā pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1385/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

VITRAKVI 25 mg cietās kapsulas VITRAKVI 100 mg cietās kapsulas *larotrectinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šī lietošanas instrukcija uzrakstīta, pieņemot, ka to lasīs persona, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs dodat šīs zāles savam bērnam, lūdzu, aizvietojiet tekstā vārdu „Jūs” ar „Jūsu bērns”.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VITRAKVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VITRAKVI lietošanas
3. Kā lietot VITRAKVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VITRAKVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VITRAKVI un kādam nolūkam to lieto

Kādam nolūkam VITRAKVI lieto

VITRAKVI satur aktīvo vielu larotrectinibu.

To lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, lai ārstētu norobežotus audzējus (ļaundabīgus audzējus) dažādās organisma daļās, ja audzēju ir izraisījušas izmaiņas neirotrofiskās tirozīna kināzes receptoru (*tyrosine receptor kinase*, TRK) gēnā.

VITRAKVI lieto tikai tad, ja

- šie ļaundabīgie audzēji ir progresējuši vai ir izplatījušies uz citām organisma daļām, vai to ķirurģiska ārstēšana, visticamāk, izraisītu smagas komplikācijas, **un**
- nav citu apmierinošu ārstēšanas iespēju.

Pirms ārstēšanas ar VITRAKVI ārsts veiks pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums ir izmaiņas NTRK gēnā.

Kā VITRAKVI darbojas

Pacientiem, kuriem ļaundabīgais audzējs ir radies neirotrofiskā tirozīna kināzes receptora (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*, NTRK) gēna izmaiņu dēļ, šīs izmaiņas šajā gēnā izraisa patoloģiskas TRK saplūšanas olbaltumvielas ražošanu organismā, kas var izraisīt nekontrolētu šūnu augšanu un ļaundabīga audzēja attīstību. VITRAKVI bloķē TRK saplūšanas olbaltumvielu darbību un tādējādi var palēnināt vai pārtraukt ļaundabīga audzēja augšanu. Šīs zāles arī var palīdzēt samazināt ļaundabīgā audzēja izmērus.

Ja Jums ir jautājumi par VITRAKVI darbību vai iemesliem, kāpēc šīs zāles Jums izrakstītas, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

2. Kas Jums jāzina pirms VITRAKVI lietošanas

Nelietojiet VITRAKVI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret larotrektinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Analīzes un pārbaudes

VITRAKVI lietošana var paaugstināt aknu enzīmu ALAT un ASAT, un bilirubīna līmeni asinīs. Ārsts veiks asins analīzes pirms ārstēšanas un tās laikā, lai pārbaudītu ALAT, ASAT un bilirubīna līmeni asinīs un izvērtētu aknu darbību.

Citas zāles un VITRAKVI

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo dažas zāles var ietekmēt VITRAKVI darbību vai arī VITRAKVI var ietekmēt citu zāļu darbību.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat šādas zāles:

- zāles sēnīšu vai bakteriālās infekcijas ārstēšanai: itrakonazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns, troleandomicīns;
- zāles Kušinga sindroma ārstēšanai: ketokonazols;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai: atazanavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, rifabutīns, efavirenzs;
- zāles depresijas ārstēšanai: nefazodons;
- zāles epilepsijas ārstēšanai: fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls;
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai: asinszāle;
- zāles tuberkulozes ārstēšanai: rifampicīns;
- zāles spēcīgu sāpju mazināšanai: alfentanils;
- zāles orgānu atgrūšanas reakcijas novēršanai pēc orgānu transplantācijas: ciklosporīns, sirolīms, takrolīms;
- zāles sirds ritma traucējumu ārstēšanai: hinidīns;
- zāles migrēnas ārstēšanai: dihidroergotamīns, ergotamīns;
- zāles ilgstošu sāpju ārstēšanai: fentanils;
- zāles nekontrolētu kustību vai skaņu ārstēšanai: pimozijs;
- zāles smēķēšanas atmešanas veicināšanai: bupropions;
- zāles, kas pazemina cukura līmeni asinīs: repaglinīds, tolbutamīds;
- zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos: varfarīns;
- zāles, kas samazina kuņģa skābes izdalīšanos: omeprazols;
- zāles, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu: valsartāns;
- zāles, kas palīdz pazemināt holesterīna līmeni: statīni;
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi, skatīt punktu "Kontracepcija vīriešiem un sievietēm".

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

VITRAKVI kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet uzturā greipfrūtus vai greipfrūtu sulu, saņemot ārstēšanu ar VITRAKVI. Tas ir nepieciešams, jo šie produkti var palielināt VITRAKVI daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot VITRAKVI grūtniecības laikā, jo VITRAKVI iedarbība uz nedzimušu bērnu nav zināma.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā un 3 dienas pēc pēdējās zāļu devas. Tas ir nepieciešams, jo nav zināms, vai VITRAKVI izdalās krūts pienā.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Zāļu lietošanas laikā Jums ir jāizvairās no grūtniecības.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstam ir jānozīmē Jums grūtniecības tests pirms ārstēšanas sākuma. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode VITRAKVI lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas lietošanas, ja:

- Jums var iestāties grūtniecība. Ja Jūs lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus, Jums ir jāizmanto arī barjeras metode, piemēram, prezervatīvi;
- Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība.

Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.

Transportlīdzekļu vadīšana, riteņbraukšana un mehānismu apkalpošana

VITRAKVI var Jums izraisīt reiboni vai nogurumu. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar riteni, nelietojiet darbarīkus un neapkalpot mehānismus.

3. Kā lietot VITRAKVI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

Pieaugušie (no 18 gadu vecuma)

- Ieteicamā VITRAKVI deva ir 100 mg (viena 100 mg kapsula vai četras 25 mg kapsulas) divas reizes dienā.
- Jūsu ārsts pārskatīs devu un to mainīs, ja tas būs nepieciešams.

Bērni un pusaudži

- Bērnām nepieciešamo devu noteiks Jūsu bērna ārsts, pamatojoties uz viņa auguma garumu un ķermeņa masu.
- Maksimālā ieteicamā VITRAKVI deva ir 100 mg (viena 100 mg kapsula vai četras 25 mg kapsulas) divas reizes dienā.
- Jūsu bērna ārsts pārskatīs devu un to mainīs, ja tas būs nepieciešams.

Pacienti, kuri nespēj norīt kapsulas, ir pieejams VITRAKVI šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Kā lietot šīs zāles

- VITRAKVI var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Nelietojiet uzturā greipfrūtus vai greipfrūtu sulu, kamēr lietojat šīs zāles.
- Norijiet VITRAKVI kapsulu veselu, uzdzerot glāzi ūdens. Rūgtās garšas dēļ kapsulu nedrīkst atvērt, sakošļāt vai sasmalcināt.

Ja esat lietojis VITRAKVI vairāk nekā noteikts

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdz šo zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat izlaidis VITRAKVI devu

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu vai ja pēc zāļu lietošanas ir bijusi vemšana. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot VITRAKVI

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot VITRAKVI tik ilgi, cik to ir noteicis ārsts.

Ja nespējat lietot zāles tā, kā to ir noteicis ārsts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no minētajām **nopietnajām blakusparādībām**:

- reibonis (ļoti bieža blakusparādība, kas var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), tirpšana, nejutīgums, dedzināšanas sajūta plaukstās un pēdās, gaitas traucējumi (bieža blakusparādība, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem). Šie var būt **nervu sistēmas darbības traucējumu** simptomi.

Ārsts var izlemt samazināt devu vai uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Jūs varat izskatīties bāls un just sirdsklauves, – tas var norādīt uz samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmiju);
- gripai līdzīgi simptomi, tajā skaitā drudzis, kas var būt samazināta balto asins šūnu skaita asinīs (neitropēnija, leukopēnija) simptomi;
- slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana);
- caureja;
- aizcietējums;
- sāpes muskuļos (mialģija);
- nogurums;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Jums var vieglāk rasties zilumi vai asiņošana, kas var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) simptomi;
- garšas izmaiņas (disgeizija);
- muskuļu vājums;
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asins analīzēs (ļoti bieži bērniem).

Nav zināms (nav zināms, cik bieži tās notiek)

- Jums var rasties nogurums, sāpes vēdera augšdaļā labajā pusē, ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana, ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, zilumi vai vieglāka asiņošana un tumšas krāsas urīns. Tie var būt aknu darbības traucējumu simptomi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VITRAKVI

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka kapsulas izskatās bojātas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VITRAKVI satur

Aktīvā viela ir larotrektinibs.

Katra VITRAKVI 25 mg kapsula satur 25 mg larotrektiniba (sulfāta veidā).

Katra VITRAKVI 100 mg kapsula satur 100 mg larotrektiniba (sulfāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas apvalks:

- želatīns;
- titāna dioksīds (E 171).

Uzdrukas krāsa:

- šellaka, balināta, atvaskota;
- indigo karmīna alumīnija laka (E 132);
- titāna dioksīds (E 171);
- propilēnglikols (E 1520);
- dimetikons 1000.

VITRAKVI ārējais izskats un pudeles saturs

- VITRAKVI 25 mg ir pieejams kā balta, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula (18 mm gara x 6 mm plata), ar zilu BAYER krusta un „25 mg” uzdruku uz kapsulas korpusa;
- VITRAKVI 100 mg ir pieejams kā balta, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula (22 mm gara x 7 mm plata), ar zilu BAYER krusta un „100 mg” uzdruku uz kapsulas korpusa.

Katra kastīte satur 1 plastmasas pudeli ar bērniem neatveramu aizdari, kurā ir 56 cietās želatīna kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

VITRAKVI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *larotrectinibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šī lietošanas instrukcija uzrakstīta, pieņemot, ka to lasīs persona, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs dodat šīs zāles savam bērnam, lūdzu, aizvietojiet tekstā vārdu „Jūs” ar „Jūsu bērns”.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VITRAKVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VITRAKVI lietošanas
3. Kā lietot VITRAKVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VITRAKVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VITRAKVI un kādam nolūkam to lieto

Kādam nolūkam VITRAKVI lieto

VITRAKVI satur aktīvo vielu larotrectinibu.

To lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, lai ārstētu norobežotus audzējus (ļaundabīgus audzējus) dažādās organisma daļās, ja audzēju ir izraisījušas izmaiņas neirotrofiskās tirozīna kināzes receptoru (*tyrosine receptor kinase*, TRK) gēnā.

VITRAKVI lieto tikai tad, ja

- šie ļaundabīgie audzēji ir progresējuši vai ir izplatījušies uz citām organisma daļām, vai to ķirurģiska ārstēšana, visticamāk, izraisītu smagas komplikācijas, **un**
- nav citu apmierinošu ārstēšanas iespēju.

Pirms ārstēšanas ar VITRAKVI ārsts veiks pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums ir izmaiņas NTRK gēnā.

Kā VITRAKVI darbojas

Pacientiem, kuriem ļaundabīgais audzējs ir radies neirotrofiskā tirozīna kināzes receptora (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*, NTRK) gēna izmaiņu dēļ, šīs izmaiņas šajā gēnā izraisa patoloģiskas TRK saplūšanas olbaltumvielas ražošanu organismā, kas var izraisīt nekontrolētu šūnu augšanu un ļaundabīga audzēja attīstību. VITRAKVI bloķē TRK saplūšanas olbaltumvielu darbību un, tādējādi, var palēnināt vai pārtraukt ļaundabīga audzēja augšanu. Šīs zāles arī var palīdzēt samazināt ļaundabīgā audzēja izmērus.

Ja Jums ir jautājumi par VITRAKVI darbību vai iemesliem, kāpēc šīs zāles Jums izrakstītas, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

2. Kas Jums jāzina pirms VITRAKVI lietošanas

Nelietojiet VITRAKVI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret larotrektinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Analīzes un pārbaudes

VITRAKVI lietošana var paaugstināt aknu enzīmu ALAT un ASAT, un bilirubīna līmeni asinīs. Ārsts veiks asins analīzes pirms ārstēšanas un tās laikā, lai pārbaudītu ALAT, ASAT un bilirubīna līmeni asinīs un izvērtētu aknu darbību.

Citas zāles un VITRAKVI

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo dažas zāles var ietekmēt VITRAKVI darbību vai arī VITRAKVI var ietekmēt citu zāļu darbību.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat šādas zāles:

- zāles sēnīšu vai bakteriālās infekcijas ārstēšanai: itrakonazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns, troleandomicīns;
- zāles Kušinga sindroma ārstēšanai: ketokonazols;
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai: atazanavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, rifabutīns, efavirenzs;
- zāles depresijas ārstēšanai: nefazodons;
- zāles epilepsijas ārstēšanai: fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls;
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai: asinszāle;
- zāles tuberkulozes ārstēšanai: rifampicīns;
- zāles spēcīgu sāpju mazināšanai: alfentanils;
- zāles orgānu atgrūšanas reakcijas novēršanai pēc orgānu transplantācijas: ciklosporīns, sirolīms, takrolīms;
- zāles sirds ritma traucējumu ārstēšanai: hinidīns;
- zāles migrēnas ārstēšanai: dihidroergotamīns, ergotamīns;
- zāles ilgstošu sāpju ārstēšanai: fentanils;
- zāles nekontrolētu kustību vai skaņu ārstēšanai: pimozijs;
- zāles smēķēšanas atmešanas veicināšanai: bupropions;
- zāles, kas pazemina cukura līmeni asinīs: repaglinīds, tolbutamīds;
- zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos: varfarīns;
- zāles, kas samazina kuņģa skābes izdalīšanos: omeprazols;
- zāles, kas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu: valsartāns;
- zāles, kas palīdz pazemināt holesterīna līmeni: statīni;
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi, skatīt punktu "Kontracepcija vīriešiem un sievietēm".

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

VITRAKVI kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet uzturā greipfrūtus vai greipfrūtu sulu, saņemot ārstēšanu ar VITRAKVI. Tas ir nepieciešams, jo šie produkti var palielināt VITRAKVI daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstam ir jānozīmē Jums grūtniecības tests pirms ārstēšanas sākuma.
- Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode VITRAKVI lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās zāļu devas lietošanas, ja:
 - Jums var iestāties grūtniecība;
 - Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība.

Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi. Tai vajadzētu iekļaut arī barjeras metodi, piemēram, prezervatīvi.

- Lietojot šīs zāles, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tas ir piesardzības pasākums, jo VITRAKVI iedarbība uz nedzimušu bērnu nav zināma.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā un 3 dienas pēc pēdējās zāļu devas. Tas ir nepieciešams, jo nav zināms, vai VITRAKVI izdalās krūtīs pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana, riteņbraukšana un mehānismu apkalpošana

VITRAKVI var Jums izraisīt reiboni vai nogurumu. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar riteni, nelietojiet darbarīkus un neapkalpot mehānismus.

VITRAKVI satur:

- 2 mg **nātrija benzoāta** katrā 1 ml devā;
- mazāk par 1 mmol (vai 23 mg) **nātrija** katros 5 ml, būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

3. Kā lietot VITRAKVI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

Pieaugušie (no 18 gadu vecuma)

- Ieteicamā VITRAKVI deva ir 100 mg (5 ml) divas reizes dienā.
- Jūsu ārsts pārskatīs devu un to mainīs, ja tas būs nepieciešams.

Bērni un pusaudži

- Bērnam nepieciešamo devu noteiks Jūsu bērna ārsts, pamatojoties uz viņa auguma garumu un ķermeņa masu.
- Maksimālā ieteicamā deva ir 100 mg (5 ml) divas reizes dienā.
- Jūsu bērna ārsts pārskatīs devu un to mainīs, ja tas būs nepieciešams.

Šo zāļu lietošana

Kā lietot šīs zāles

- VITRAKVI var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Nelietojiet uzturā greipfrūtus vai greipfrūtu sulu, saņemot ārstēšanu ar šīm zālēm.
- Kopā ar šīm zālēm Jums būs nepieciešams pudeles adapters (ar 28 mm diametru) un šļirce, kas ir piemērota zāļu ievadīšanai caur muti. Devām, kas mazākas nekā 1 ml, izmantojiet 1 ml šļirci ar 0,1 ml iedaļām. 1 ml un lielākām devām izmantojiet 5 ml šļirci ar 0,2 ml iedaļām.
 - Piespiediet pudeles vāciņu un pagrieziet to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam, lai atvērtu pudeli.
 - Ievietojiet pudeles adapteru pudeles kakliņā un pārliecinieties, ka tas ir labi nofiksēts.
 - Līdz galam nospiediet šļirces virzuli un pēc tam ievietojiet šļirci adaptera atverē. Apgrieziet pudeli otrādi.
 - Piepildiet šļirci ar nelielu šķidruma daudzumu, atvelkot virzuli uz leju, tad paspiediet virzuli uz augšu, lai izspiestu no šļirces lielos gaisa burbuļus.
 - Atvelciet virzuli uz leju līdz iedaļai, kas atbilst ārsta nozīmētajai devai mililitros.
 - Apgrieziet pudeli ar augšpusi uz augšu un izņemiet šļirci no adaptera.
 - Ievietojiet šļirci mutē, vēršot to uz vaiga iekšpusi – tas palīdzēs Jums dabiskā veidā norīt zāles. Lēnām nospiediet virzuli.
 - Uzlieciet pudelei vāciņu un cieši aizveriet pudeli, atstājiet adapteru ievietotu pudelē. Ja nepieciešams, VITRAKVI var ievadīt ar nazogastrālo barošanas zondi. Sīkāku informāciju par to, kā to darīt, lūdzu, vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja esat lietojis VITRAKVI vairāk nekā noteikts

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdz šo zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat izlaidis VITRAKVI devu

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu vai ja pēc zāļu lietošanas ir bijusi vemšana. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot VITRAKVI

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot VITRAKVI tik ilgi, cik to ir noteicis ārsts.

Ja nespējat lietot zāles tā, kā to ir noteicis ārsts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no minētajām **nopietnajām blakusparādībām**:

- reibonis (ļoti bieža blakusparādība, kas var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), tirpšana, nejutīgums, dedzināšanas sajūta plaukstās un pēdās, gaitas traucējumi (bieža blakusparādība, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem). Šie var būt **nervu sistēmas darbības traucējumu** simptomi.

Ārsts var izlemt samazināt devu vai uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Jūs varat izskatīties bāls un just sirdsklauves, – tas var norādīt uz samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmiju);
- gripai līdzīgi simptomi, tajā skaitā drudzis, kas var būt samazināta balto asins šūnu skaita asins analīzēs (neiropēnija, leukopēnija) simptomi;
- slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana);
- caureja;
- aizcietējumi;
- sāpes muskuļos (mialģija);
- nogurums;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Jums var vieglāk rasties zilumi vai asiņošana, kas var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) simptomi;
- garšas izmaiņas (disgeizija);
- muskuļu vājums;
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asins analīzēs (ļoti bieži bērniem).

Nav zināms (nav zināms, cik bieži tās notiek)

- Jums var rasties nogurums, sāpes vēdera augšdaļā labajā pusē, ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana, ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, zilumi vai vieglāka asiņošana un tumšas krāsas urīns. Tie var būt aknu darbības traucējumu simptomi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VITRAKVI

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Nesasaldēt.
- Pēc pudeles atvēršanas Jums zāles jāizlieto 10 dienu laikā.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pudele vai pudeles uzskrūvējamais vāciņš izskatās bojāts vai izskatās kā pēc zāļu noplūdes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VITRAKVI satur

Aktīvā viela ir larotrektiniba sulfāts.

Viens šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur 20 mg larotrektiniba (sulfāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- attīrīts ūdens;
- hidroksipropilbetadekss 0,69;
- sukraloze (E 955);
- nātrija citrāts (E 331);
- nātrija benzoāts (E 211);
- zemeņu aromatizētājs;
- citronskābe (E 330).

Sīkāku informāciju skatīt „VITRAKVI satur” 2. punktā.

VITRAKVI ārējais izskats un pudeles saturs

VITRAKVI ir bezkrāsains līdz dzeltens vai oranžs, vai sarkans, vai brūngans šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Katra kastīte satur 2 stikla pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, ar 50 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai katrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.