

VITRAKVI® (larotrectinib) 胶囊, 口服使用

VITRAKVI® (larotrectinib) 口服溶液

初始批准美国: 2018

适应症和用法

VITRAKVI 是一种激酶抑制剂, 适用于治疗患有实体瘤的成人和儿童患者:

具有神经营养性受体酪氨酸激酶 (NTRK) 基因融合, 没有已知的获得性抗性突变, 转移或手术切除可能导致严重的发病率, 和没有令人满意的替代治疗或治疗进展。

该指示根据总体响应率和响应持续时间在加速批准下获得批准。用于该适应症持续批准可以在验证和在验证性试验 (临床益处描述队伍 1, 14)。

剂量和给药

选择患者用于治疗 VITRAKVI 基于一个的存在 NTRK 基因融合 (2.1, 14)。

体表面积至少 1.0 米的成人和儿童患者的推荐剂量: 每天口服 100 毫克 (2.2)

推荐用量在儿科患者具有小于 1.0 米平方的体表面积: 100 毫克/米<sup>2</sup> 每日两次口服 (2.2)

剂量形式和强度

胶囊: 25 毫克, 100 毫克 (3)

口服液: 20 mg / mL (3)

完整信息: 目录\*

1 适应症和用法

2 剂量和用法

2.1 患者选择

2.2 推荐剂量

2.3 不良反应的剂量调整

2.4 与强 CYP3A4 抑制剂共同给药的剂量调整

2.5 与强 CYP3A4 诱导剂共同给药的剂量调整

2.6 肝功能损害患者的剂量调整

2.7 管理

3 剂量形式和强度

4 禁忌症

5 警告和注意事项

5.1 神经毒性

5.2 肝毒性

5.3 胚胎 - 胎儿毒性

6 不良反应

6.1 临床试验经验

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 VITRAKVI 的影响

7.2 VITRAKVI 对其他药物的影响

8 用于特定人群

8.1 怀孕

8.2 哺乳期

8.3 生殖潜力的雌性和雄性

8.4 儿科用途

8.5 老年人使用

8.6 肝功能损害

8.7 肾功能损害

11 描述

12 临床药理学

12.1 作用机制

12.2 药效学

12.3 药代动力学

13 非临床毒理学

13.1 致癌，诱变，生育能力受损

13.2 动物毒理学和/或药理学

14 临床研究

16 如何提供/储存和处理

17 患者咨询信息

\* 未列出完整处方信息中省略的章节或小节。 关

1 适应症和用法

VITRAKVI 适用于治疗患有实体瘤的成人和儿童患者：

具有神经营养性受体酪氨酸激酶（NTRK）基因融合，没有已知的获得性抗性突变，转移或手术切除可能导致严重的发病率，和没有令人满意的替代治疗或治疗后进展。

该指征基于总体反应率和反应持续时间在加速批准下获得批准[见临床研究（14）]。持续批准该适应症可能取决于确认试验中的临床益处的验证和描述。

关

2 剂量和用法

2.1 患者选择

根据肿瘤标本中 NTRK 基因融合的存在，选择 VITRAKVI 治疗患者[见临床研究（14）]。目前还没有 FDA 批准的检测 NTRK 基因融合的检测方法。

2.2 推荐剂量

体表面积至少 1.0 米<sup>2</sup> - 平方的成人和儿童患者的推荐剂量

VITRAKVI 的推荐剂量是每天口服 100 毫克，含或不含食物，直至疾病进展或直至不可接受的毒性。

体表面积小于 1.0 米的儿科患者的推荐剂量

VITRAKVI 的推荐剂量为 100 mg / m<sup>2</sup>，每日两次口服，含或不含食物，直至疾病进展或直至不可接受的毒性。

2.3 不良反应的剂量调整

对于 3 级或 4 级不良反应：

扣留 VITRAKVI 直至不良反应消退或改善至基线或 1 级。如果在 4 周内出现消退，则在下一次剂量修改时恢复。

如果不良反应在 4 周内无法消退，则永久停用 VITRAKVI。

表 1 中提供了 VITRAKVI 对不良反应的推荐剂量修改。

表 1 VITRAKVI 对不良反应的推荐剂量修改

剂量

调整

体表

面积至少 1.0 m<sup>2</sup> 的成人和儿童患者 体表

面积小于 1.0 m<sup>2</sup> 的儿科患者

第一 每天口服 75 毫克 75 毫克 75 毫克/米<sup>2</sup> 每天两次口服

第二 每天口服 50 毫克 50 毫克 每天口服 50 mg / m<sup>2</sup> 两次

第三 每日口服 100 毫克 每天口服 25 mg / m<sup>2</sup> 两次

在三次剂量修改后不能耐受 VITRAKVI 的患者中永久停用 VITRAKVI。

#### 2.4 与强 CYP3A4 抑制剂共同给药的剂量调整

避免将强 CYP3A4 抑制剂与 VITRAKVI 共同给药。如果无法避免共同给予强 CYP3A4 抑制剂，则将 VITRAKVI 剂量降低 50%。在停止抑制剂 3 至 5 次消除半衰期后，恢复在启动 CYP3A4 抑制剂之前服用的 VITRAKVI 剂量[参见药物相互作用（7.1），临床药理学（12.3）]。

#### 2.5 与强 CYP3A4 诱导剂共同给药的剂量调整

避免与 VITRAKVI 共同施用强 CYP3A4 诱导剂。如果无法避免共同给予强 CYP3A4 诱导剂，则将 VITRAKVI 剂量加倍。诱导剂停止 3 至 5 个消除半衰期后，恢复在启动 CYP3A4 诱导剂之前服用的 VITRAKVI 剂量[见药物相互作用（7.1），临床药理学（12.3）]。

#### 2.6 肝功能损害患者的剂量调整

中度（Child-Pugh B）至严重（Child-Pugh C）肝功能损害患者的 VITRAKVI 起始剂量减少 50% [见特殊人群使用（8.6），临床药理学（12.3）]。

#### 2.7 管理

VITRAKVI 胶囊或口服溶液可互换使用。

不要在下一次预定剂量的 6 小时内弥补错过的剂量。

如果在服用一剂 VITRAKVI 后发生呕吐，请在预定时间服用下一剂。

胶囊

吞下胶囊整个用水。不要咀嚼或压碎胶囊。

## 口服液

将玻璃瓶 VITRAKVI 口服液储存在冰箱中。在首次打开瓶子 90 天后丢弃任何未使用的 VITRAKVI 口服溶液。

在准备口服给药剂量之前，请参阅使用说明书。

关

### 3 剂量形式和强度

#### 胶囊

**25mg:** 白色不透明硬明胶胶囊，大小为 2，在胶囊体上具有“LOXO”和“LARO 25mg”的蓝色印刷。25 毫克的 laotrectinib 相当于 30.7 毫克 laotrectinib 硫酸盐。

**100mg:** 白色不透明硬明胶胶囊，大小为 0，在胶囊体上具有“LOXO”和“LARO 100mg”的蓝色印刷。100mg laotrectinib 相当于 123mg laotrectinib sulfate。

#### 口服液

**20 mg / mL:** 透明黄色至橙色溶液。20 mg / mL laotrectinib 相当于 24.6 mg / mL laotrectinib sulfate。

关

### 4 禁忌症

没有。

关

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 神经毒性

在接受 VITRAKVI 治疗的 176 例患者中，53% 的患者出现任何等级的神经系统不良反应，其中 6% 和 0.6% 的患者分别为 3 级和 4 级神经系统不良反应[见不良反应(6.1)]。大多数(65%) 神经系统不良反应发生在治疗的前三个月内(范围: 1 天至 2.2 年)。3 级神经系统不良反应包括谵妄(2%)，构音障碍(1%)，头晕(1%)，步态障碍(1%) 和感觉异常(1%)。单个患者发生 4 级脑病(0.6%)。导致剂量改变的神经系统不良反应包括头晕(3%)，步态紊乱(1%)，谵妄(1%)，记忆障碍(1%) 和震颤(1%)。

用 VITRAKVI 告知患者和护理人员这些风险。建议患者如果出现神经系统不良反应，不要驾驶或操作危险机械。根据严重程度扣留或永久停用 VITRAKVI。如果版主，则在恢复时修改 VITRAKVI 剂量[见剂量和给药方法(2.3)]。

#### 5.2 肝毒性

在 176 名接受 VITRAKVI 治疗的患者中，任何级别的转氨酶升高率均为 45%，其中 6% 的患者的 AST 或 ALT 升高[见不良反应(6.1)]。一名患者(0.6%) 经历了 4 级 ALT 升高。AST 增加的中位发病时间为 2 个月(范围: 1 个月至 2.6 岁)。ALT 升高的中位时间为 2 个月(范围: 1 个月至 1.1 岁)。导致剂量改变的 AST 和 ALT 增加分别发生在 4% 和 6% 的患者中。AST 或 ALT 升高导致 2% 的患者永久停药。

在治疗的第一个月内每 2 周监测肝脏检查，包括 ALT 和 AST，然后每月一次，如临床指示。根据严重程度扣留或永久停用 VITRAKVI。如果版主，则在恢复时修改 VITRAKVI 剂量[见剂量

和给药方法 (2.3) ]。

### 5.3 胚胎 - 胎儿毒性

基于先天性突变导致 TRK 信号传导变化的人类受试者的文献报道,动物研究的发现及其作用机制, VITRAKVI 在给予孕妇时可能导致胎儿伤害。Larotrectinib 在母体暴露中导致大鼠和兔子的畸形,分别是在每天两次 100mg 的临床剂量下观察到的大约 11 倍和 0.7 倍。告知女性对胎儿有潜在风险。建议繁殖潜力的雌性 VITRAKVI 的最终剂量后使用治疗期间和 1 周有效的避孕方法[见特殊人群中使用 (8.1, 8.3) ]。

关

## 6 不良反应

以下临床上显着的不良反应在标签的其他地方描述:

神经毒性[见警告和注意事项 (5.1) ]

肝毒性[见警告和注意事项 (5.2) ]

### 6.1 临床试验经验

由于临床试验是在各种条件下进行的,因此在药物临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物的临床试验中的比率进行比较,并且可能无法反映实际观察到的比率。

在数据警告和注意事项和下面反映暴露于 VITRAKVI 在 176 例,其中 70 (40%) 患者暴露大于 6 个月, 35 (20%) 患者暴露大于 1 年。VITRAKVI 在一项成人剂量试验[LOXO-TRK-14001 (n = 70) ], 一项儿科剂量试验[SCOUT (n = 43) ]和一项单臂试验[NAVIGATE (n = 63) ]中进行了研究。所有患者均有不可切除或转移性实体瘤,治疗后没有令人满意的替代治疗选择或疾病进展。

在这 176 名患者中,中位年龄为 51 岁(范围: 28 天至 82 岁);25% 是 18 岁或以下;52% 是男性;72% 是白人,11% 是西班牙裔/拉丁裔,8% 是黑人,3% 是亚洲人。频率下降最常见的肿瘤是软组织肉瘤 (16%), 唾液腺 (11%), 肺 (10%), 甲状腺 (9%), 结肠 (8%), 婴儿纤维肉瘤 (8%), 原发性中枢神经系统 (CNS) (7%) 或黑色素瘤 (5%)。在 60% 的 VITRAKVI 治疗患者中存在 NTRK 基因融合。大多数成年人 (80%) 每天两次口服 VITRAKVI 100 毫克,68% 的儿科 (18 岁或以下) 每天两次接受 VITRAKVI 100 mg / m<sup>2</sup>, 最高剂量为 100 mg, 每日两次。剂量范围为每天 50 毫克至 200 毫克,成人每日两次,9.6 毫克/米<sup>2</sup> 每天至 120 毫克/米<sup>2</sup> 每天两次在儿科[见儿童用药 (8.4) ]。

频率下降最常见的不良反应 (≥20%) 是疲劳,恶心,头晕,呕吐,贫血,AST 升高,咳嗽,ALT 升高,便秘和腹泻。

最常见的严重不良反应 (≥2%) 是发热,腹泻,败血症,腹痛,脱水,蜂窝织炎和呕吐。51% 的患者发生 3 级或 4 级不良反应;导致剂量中断或减少的不良反应发生在 37% 的患者中,13% 的患者因不良反应而永久停用 VITRAKVI。

导致 VITRAKVI 中断的最常见不良反应 (每次 1-2%) 为脑水肿,肠穿孔,心包积液,胸腔积液,小肠梗阻,脱水,疲劳,ALT 升高,AST 升高,肠外瘘,淀粉酶升高,增加脂肪酶,肌肉无力,腹痛,虚弱,食欲减退,呼吸困难,低钠血症,黄疸,晕厥,呕吐,急性髓性白血

病和恶心。

导致剂量改变（中断或减少）的最常见不良反应（ $\geq 3\%$ ）增加 ALT（6%），增加 AST（6%）和头晕（3%）。导致剂量改变的大多数（82%）不良反应发生在暴露的前三个月。

表 2 和表 3 分别总结了  $\geq 10\%$  患者发生 VITRAKVI 的不良反应和  $\geq 5\%$  患者基线恶化的实验室异常。

表 2 用 VITRAKVI 治疗的患者  $\geq 10\%$  发生不良反应

不良反应 VITRAKVI

N = 176

所有等级\*

(%) 3-4 级†

(%)

\* 国家癌症研究所 - 不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) v 4.03。† 发热的一级 4 级不良反应。

一般

疲劳 37 3

发热 18 1

水肿周边 15 0

胃肠道

恶心 29 1

呕吐 26 1

便秘 23 1

腹泻 22 2

腹痛 13 2

神经系统

头晕 28 1

头痛 14 0

呼吸，胸腔和纵隔

咳嗽 26 0

呼吸困难 18 2

鼻塞 10 0

调查

体重增加 15 4

肌肉骨骼和结缔组织

关节痛 14 1

肌痛 14 1

肌肉无力 13 0

背痛 12 1

四肢疼痛 12 1

代谢与营养

食欲下降 13 2

血管

高血压 11 2

伤害，中毒和程序并发症

秋季 10 1

表 3 VITRAKVI 治疗 ≥5% 的患者出现实验室异常

实验室异常 VITRAKVI \*

所有等级 †

(%) 3-4 级

(%)

\* 每个实验室参数的分母基于具有基线和治疗后实验室值的患者数量，其范围为 170 至 174 名患者。 † NCI-CTCAE v 4.03。

化学

ALT 增加 45 3

增加 AST 45 3

低蛋白血症 35 2

碱性磷酸酶增加 三十 3

血液学

贫血 42 10

中性粒细胞减少 23 7 关

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 VITRAKVI 的影响

强 CYP3A4 抑制剂

VITRAKVI 与强 CYP3A4 抑制剂共同给药可能会增加 laotrectinib 血浆浓度，这可能导致不良反应发生率更高[见临床药理学 (12.3)]。避免将 VITRAKVI 与强 CYP3A4 抑制剂共同给药，包括葡萄柚或葡萄柚汁。如果无法避免共同给予强 CYP3A4 抑制剂，请按建议修改 VITRAKVI 剂量[见剂量和给药方法 (2.4)]。

强大的 CYP3A4 诱导剂

VITRAKVI 与强 CYP3A4 诱导剂共同给药可能会降低 laotrectinib 血浆浓度，这可能会降低 VITRAKVI 的疗效[见临床药理学 (12.3)]。避免将 VITRAKVI 与强 CYP3A4 诱导剂共同给药，包括圣约翰草。如果无法避免共同给予强 CYP3A4 诱导剂，则按建议修改 VITRAKVI 剂量[见剂量和给药方法 (2.5)]。

7.2 VITRAKVI 对其他药物的影响

敏感的 CYP3A4 底物

VITRAKVI 与敏感的 CYP3A4 底物共同给药可能会增加血浆浓度，从而增加不良反应的发生率或严重程度[见临床药理学 (12.3)]。避免将 VITRAKVI 与敏感的 CYP3A4 底物共同给药。如果无法避免这些敏感的 CYP3A4 底物的共同给药，请监测患者这些药物的不良反应。

关

## 8 用于特定人群

### 8.1 怀孕

#### 风险摘要

基于先天性突变导致 TRK 信号传导变化的人类受试者的文献报道,动物研究的发现及其作用机制[见临床药理学 (12.1)], VITRAKVI 在给予孕妇时会引起胚胎 - 胎儿伤害。没有关于孕妇使用 VITRAKVI 的可用数据。在器官发生期间给予怀孕大鼠和兔子的拉罗替尼导致母体暴露的畸形,分别是在每天两次 100mg 的临床剂量下观察到的约 11 和 0.7 倍(参见数据)。建议孕妇对胎儿有潜在风险。

在美国一般人群中,临床认可的妊娠中主要出生缺陷和流产的背景风险估计分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

#### 数据

##### 人类数据

已发表的有关 TRK 途径蛋白先天性突变的个体报告表明,TRK 介导的信号传导的减少与肥胖,发育迟缓,认知障碍,对疼痛不敏感和无汗相关。

##### 动物数据

Larotrectinib 穿过动物的胎盘。在该期间给予孕鼠的胚胎 - 胎儿发育研究中, Larotrectinib 不会导致母体毒性剂量的胚胎重量[基于曲线下面积 (AUC) 的人体暴露的 40 倍,临床剂量为 100 mg 每日两次]器官发生;然而,在 40mg / kg 每日两次剂量治疗的大鼠中, laotrectinib 与胎儿 anasarca 相关[人体暴露的 11 倍 (AUC),临床剂量为 100mg,每日两次]。在怀孕的兔子中, larotrectinib 给药与脐膨出有关,每日两次剂量为 15mg / kg (人体暴露的 0.7 倍,临床剂量为 100mg,每天两次)。

### 8.2 哺乳期

#### 风险摘要

没有关于 laotrectinib 或其代谢产物存在于人乳中的数据,也没有关于其对母乳喂养儿童或产奶量的影响的数据。由于母乳喂养儿童可能出现严重的不良反应,建议女性在使用 larotrectinib 治疗期间不要进行母乳喂养,并在最后一次给药后服用 1 周。

### 8.3 生殖潜力的雌性和雄性

#### 妊娠试验

在开始 VITRAKVI 之前验证具有生殖潜力的女性的怀孕状态[见特殊人群中使用 (8.1)]。

#### 避孕

施用于孕妇时, VITRAKVI 会对胎儿造成伤害[见特殊人群中的使用情况 (8.1)]。

## 女性

建议具有生殖潜力的女性患者在 VITRAKVI 治疗期间使用有效避孕药,并在最终剂量后至少 1 周。

## 男性

建议男性与具有生殖潜力的女性伴侣在 VITRAKVI 治疗期间使用有效避孕,并在最终剂量后使用 1 周。

## 不孕不育

## 女性

根据 1 个月重复剂量研究中雌性大鼠生殖道的组织病理学结果,VITRAKVI 可降低生育能力[见非临床毒理学 (13.1)]。

## 8.4 儿科用途

VITRAKVI 在儿科患者中的安全性和有效性是根据 28 天及以上成人或儿童患者的三项多中心,开放标签,单臂临床试验的数据确定的[见不良反应 (6.1),临床研究 (14)]。

VITRAKVI 的疗效在 12 名儿科患者中进行了评估,并在临床研究部分进行了描述[见临床研究 (14)]。VITRAKVI 的安全性在 44 名接受 VITRAKVI 的儿科患者中进行了评估。在这 44 例患者中,27%为 1 个月至<2 年 (n = 12),43%为 2 年至<12 年 (n = 19),30%为 12 年至<18 年 (n = 13);43%患有转移性疾病,57%患有局部晚期疾病;91%的患者接受过癌症治疗,包括手术,放疗或全身治疗。最常见的癌症是婴儿纤维肉瘤 (32%),软组织肉瘤 (25%),原发性中枢神经系统肿瘤 (20%)和甲状腺癌 (9%)。中位暴露时间为 5.4 个月 (范围:9 天至 1.9 年)。

由于儿童和成人患者数量较少,VITRAKVI 临床研究的单臂设计,以及儿科和成人患者对感染易感性等混淆因素,不可能确定不良反应发生率的差异。对 VITRAKVI 的反应与患者年龄或其他因素有关。与成人患者相比,儿童患者发生 3 级或 4 级严重程度不良反应和实验室异常 (每位患者发病率至少增加 5%)的体重增加 (11%对 2%)和中性粒细胞减少 (20%)与 2%)。44 名儿科患者中有一名因不良反应而停用 VITRAKVI (3 级 ALT 升高)。

VITRAKVI 在儿科人群中的药代动力学与成人相似[见临床药理学 (12.3)]。

## 少年动物毒性数据

Larotrectinib 在大鼠的幼年毒性研究中以 0.2,2 和 7.5mg / kg 的每日两次剂量从出生后第 7 天至第 27 天以及在 PND 28 和 PND 28 之间的每日两次剂量 0.6,6 和 22.5mg / kg 施用。70 给药期相当于从新生儿到成年期的人类儿科人群。剂量为 2/6 mg / kg,每日两次[约为人体暴露量的 70 倍 (AUC),临床剂量为 100 mg,每日两次]和 7.5 / 22.5 mg / kg 每日两次 (约为人

体暴露量的 4 倍) 剂量为 100 毫克, 每日两次) 导致死亡率在 9 至 99 之间; 在大多数情况下, 未发现确定的死亡原因。

主要发现是短暂的中枢神经系统相关症状, 包括头部轻弹, 震颤和两性的盘旋。迷宫游泳测试中的错误数量的增加发生在女性暴露约为人体暴露 (AUC) 的 4 倍, 临床剂量为 100mg, 每天两次。中, 高剂量组的生长减慢和性发育延迟。在治疗的动物中交配是正常的, 但是在 7.5 / 22.5mg / kg 的高剂量下每天两次出现妊娠率的降低 (约为每天两次 100mg 的临床剂量的人暴露的 4 倍)。

#### 8.5 老年人使用

在接受 VITRAKVI 的总体安全性人群中的 176 名患者中, 22% 的患者 ≥65 岁, 5% 的患者 ≥75 岁。VITRAKVI 的临床研究未包括足够数量的 65 岁及以上的受试者以确定他们对年轻受试者的反应是否不同。

#### 8.6 肝功能损害

对于轻度肝功能损害 (Child-Pugh A) 患者, 不建议调整剂量。在患有中度 (Child-Pugh B) 至严重 (Child-Pugh C) 肝损伤的受试者中, Larotrectinib 清除率降低 [参见临床药理学 (12.3)]。按建议减少 VITRAKVI 剂量 [见剂量和给药方法 (2.6)]。

#### 8.7 肾功能损害

对于任何严重程度肾功能损害患者, 不建议调整剂量 [见临床药理学 (12.3)]。

关

#### 11 描述

Larotrectinib 是一种激酶抑制剂。使用 laotrectinib 硫酸盐配制 VITRAKVI (larotrectinib) 胶囊和口服溶液。拉特罗宁尼硫酸盐的分子式为  $C_{21}H_{24}F_2N_6O_6S$ , 硫酸盐的分子量为 526.51g / mol, 游离碱的分子量为 428.44g / mol。的化学名称是 (3 小号) - ñ - {5 - [(2 - [R]) - 2 - (2,5-二氟苯基) - 1-吡咯烷基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基} - 3- - 羟基-1-吡咯烷甲酰胺硫酸盐。Larotrectinib sulfate 具有以下化学结构:

#### VITRAKVI 化学结构的图像

Larotrectinib sulfate 是一种灰白色到粉红色的黄色固体, 不吸湿。laotrectinib 在 37°C 的水溶性是 pH 依赖性的 (根据 USP 描述性溶解度条件, 在 pH1.0 时非常可溶, 并且在 pH6.8 时可自由溶解)。

VITRAKVI (larotrectinib) 胶囊和口服溶液用于口服。每个胶囊在硬明胶胶囊中含有 25mg 或 100mg laotrectinib (分别为 30.7mg 和 123mg laotrectinib 硫酸盐)。胶囊由明胶, 二氧化钛和可食用墨水组成。

口服溶液含有 20mg / mL 的 larotrectinib (24.6mg / mL laotrectinib sulfate) 和以下非活性成分: 纯净水, 羟丙基 betadex, 蔗糖, 甘油, 山梨糖醇, 柠檬酸, 磷酸钠, 柠檬酸钠二水合物, 丙二醇和调味剂。用对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾保存。

关

## 12 临床药理学

### 12.1 行动机制

Larotrectinib 是原肌球蛋白受体激酶 (TRK), TRKA, TRKB 和 TRKC 的抑制剂。在广泛的纯化酶测定中, larotrectinib 抑制 TRKA, TRKB 和 TRKC, IC<sub>50</sub> 值在 5-11nM 之间。另一种激酶 TNK2 在高约 100 倍的浓度下被抑制。TRKA, B 和 C 由基因 NTRK1, NTRK2 和 NTRK3 编码。涉及这些基因与各种配偶体的框内融合的染色体重排可导致组成型活化的嵌合 TRK 融合蛋白, 其可充当致癌驱动因子, 促进肿瘤细胞系中的细胞增殖和存活。

在体外和体内肿瘤模型中, larotrectinib 在细胞中显示出抗肿瘤活性, 其中 TRK 蛋白的组成型活化由基因融合, 蛋白质调节结构域的缺失或具有 TRK 蛋白过表达的细胞产生。Larotrectinib 在 TRKA 激酶结构域中具有点突变的细胞系中具有最小活性, 包括临床鉴定的获得性抗性突变 G595R。具有临床鉴定的对 larotrectinib 的获得性抗性的 TRKC 激酶结构域中的点突变包括 G623R, G696A 和 F617L。

### 12.2 药效学

#### 心脏电生理学

在比推荐的成人剂量高 9 倍的剂量下, VITRAKVI 不会将 QTc 间期延长至任何临床相关程度。

### 12.3 药代动力学

在健康受试者和患有局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿科患者中研究了 larotrectinib 的药代动力学。在接受单剂量 VITRAKVI 胶囊的健康受试者中, larotrectinib 的全身暴露 (C<sub>max</sub> 和 AUC) 剂量比例在 100 mg 至 400 mg (推荐成人剂量的 1 至 4 倍) 的剂量范围内, 略大于比例剂量为 600 毫克至 900 毫克 (推荐成人剂量的 6 至 9 倍)。在研究 LOXO-TRK-14001 中每天两次接受 100mg VITRAKVI 胶囊的成年患者中, 在给药后约 1 小时达到拉罗他汀的峰值血浆水平 (C<sub>max</sub>), 并且在 3 天内达到稳态。C 的平均稳态 larotrectinib [变异系数 (CV%)]<sub>max</sub> 为 788 (81%) ng/mL, AUC<sub>0-24hr</sub> 为 4351 (97%) ng \* h / mL。

#### 吸收

VITRAKVI 胶囊的平均绝对生物利用度为 34% (范围: 32% 至 37%)。在健康受试者中, VITRAKVI 口服溶液的 AUC 与胶囊的 AUC 相似, 口服溶液的 C<sub>max</sub> 高 36%。

#### 食物的影响

对于服用高脂肪膳食 (约 900 卡路里, 58 克碳水化合物, 56 克脂肪和 43 克) 的健康受试者口服单剂 100 毫克 VITRAKVI 胶囊后, larotrectinib 的 AUC 相似, C<sub>max</sub> 降低 35% 克蛋白质与禁食状态下的 C<sub>max</sub> 和 AUC 相比较。

#### 分配

在健康受试者中静脉内施用 larotrectinib 后, larotrectinib 的平均 (CV%) 分布体积 (V<sub>ss</sub>) 为 48 (38%) L。

Larotrectinib 在体外与人血浆蛋白结合 70%，结合与药物浓度无关。血液与血浆的浓度比为 0.9。

#### 消除

在健康受试者中口服施用 VITRAKVI 后，拉罗替尼的平均(CV%)清除率(CL/F)为 98(44%) L/h，半衰期为 2.9 小时。

#### 代谢

Larotrectinib 主要由 CYP3A4 代谢。口服给予健康受试者单次[ 14 C]放射性标记的 100mg 剂量的 larotrectinib 后，未改变的 larotrectinib 占 19%，O-连接的葡糖苷酸占血浆中主要循环放射性药物成分的 26%。

#### 排泄

口服给予健康受试者单次[ 14 C]放射性标记的 100mg 剂量的拉罗替尼后，在粪便中回收 58% (5%未改变) 的给药放射性，并在尿液中回收 39% (未改变 20%)。

#### 特定人群

年龄(范围：28 天至 82 岁)，性别和体重(范围：3.8 千克至 179 千克)对拉罗替尼的药代动力学没有临床意义的影响。

#### 儿科患者

在儿科患者中，年龄小组的 larotrectinib 几何平均值(%CV) AUC 0-24 小时为：患者 1 个月至<2 年(n=9)的患者为 3348(66%) ng \* h / mL，4135(36%) 患者 2 至<12 年(n=15) 和 3108(69%) ng \* h / mL 以及 12 至<18 岁(n=9)的患者的 ng \* h / mL。

#### 肾功能不全患者

在患有终末期肾病的受试者(例如，需要透析的受试者)口服单剂量 100mg 剂量的 VITRAKVI 胶囊后，larotrectinib 的 AUC 0-INF 增加 1.5 倍，C max 增加 1.3 倍。在肾功能正常的受试者中(由 Cockcroft-Gault 估计的肌酐清除率 $\geq$ 90mL/min)。尚未研究 VITRAKVI 在中度至重度肾损伤(肌酐清除率 $\leq$ 60mL/min)患者中的药代动力学。

#### 肝功能不全患者

口服单剂量 100 mg VITRAKVI 胶囊后，larotrectinib 的 AUC 0-INF 在轻度肝功能损害(Child-Pugh A)患者中增加 1.3 倍，在中度肝功能损害患者中增加 2 倍(Child-Pugh B)和具有严重肝功能损害(Child-Pugh C)的受试者的 3.2 倍和肝功能正常的受试者相比。轻度和中度肝功能损害的受试者的 C max 相似，并且与肝功能正常的受试者相比，患有严重肝功能损害的受试者的拉罗他汀的 C max 增加 1.5 倍[见剂量和给药方法(2.6)，用于特定人群(8.6)]。

## 药物相互作用研究

### 临床研究

**强 CYP3A 抑制剂的作用：**与单独给予 VITRAKVI 相比，单次 100 mg 剂量的 VITRAKVI 胶囊与强 CYP3A 抑制剂（伊曲康唑）共同给药使拉罗替尼尼的 AUC 0-INF 增加 4.3 倍，C max 增加 2.8 倍。[见剂量和给药方法（2.4），药物相互作用（7.1）]。尚未研究 CYP3A 中度和弱抑制剂对 larotrectinib 药代动力学的影响。

**强 CYP3A 诱导剂的作用：**与单独给予 VITRAKVI 相比，单次 100mg 剂量的 VITRAKVI 胶囊与强 CYP3A 诱导剂（利福平）共同给药使得 laotrectinib 的 AUC 0-INF 减少 81%，C max 减少 71% [见剂量和给药（2.5），药物相互作用（7.1）]。尚未研究 CYP3A 弱和中度诱导剂对拉罗替尼的药代动力学的影响。

**强 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂的作用：**单次 100 mg 剂量的 VITRAKVI 胶囊与 P-gp 抑制剂（利福平）共同给予 larotrectinib 的 AUC 0-INF 增加 1.7 倍，C max 增加 1.8 - 与单独施用 VITRAKVI 相比。

**Larotrectinib 对 CYP3A4 底物的影响：**与单独给予咪达唑仑相比，每天两次与敏感的 CYP3A4 底物（咪达唑仑）共同施用 VITRAKVI 胶囊 100mg 使咪达唑仑的 AUC 0-INF 和 C max 增加 1.7 倍。与单独给予咪达唑仑时相比，咪达唑仑的主要代谢产物 1-羟基咪达唑仑的 AUC 0-INF 和 C max 均增加了 1.4 倍[见药物相互作用（7.2）]。

### 体外研究

**转运蛋白对 Larotrectinib 的影响：**Larotrectinib 是 P-gp 和 BCRP 的底物。Larotrectinib 不是 OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1 或 OATP1B3 的底物。

**Larotrectinib 对转运蛋白的影响：**Larotrectinib 在临床相关浓度下不是 BCRP，P-gp，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BSEP，MATE1 和 MATE2-K 的抑制剂。

**Larotrectinib 对 CYP 底物的影响：**在临床相关浓度下，Larotrectinib 不是 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 或 CYP2D6 的抑制剂或诱导剂。

## 关

### 13 非临床毒理学

#### 13.1 致癌，诱变，生育能力受损

用 larotrectinib 尚未进行致癌性研究。Larotrectinib 在体外细菌逆转突变（Ames）测定中，在有或没有代谢活化的情况下，或在体外哺乳动物诱变测定中，在有或没有代谢活化的情况下都没有诱变。在体内，larotrectinib 在小鼠微核试验中是阴性的。

尚未进行使用 larotrectinib 的生育率研究。在大鼠的 3 个月重复剂量毒性研究中，larotrectinib 对 75mg / kg / 天的精子发生没有影响（大约是 100mg 每日两次剂量的人暴露的 7 倍）。此外，

laotrectinib 对大鼠或猴子的雄性生殖道没有组织学影响，在 100mg 每日两次临床剂量下暴露达到人暴露的 10 倍（AUC 0-24hr）。

在大鼠的 1 个月重复剂量研究中，在 200mg / kg / 天时观察到子宫重量减少和子宫萎缩[在 100mg 每日两次剂量下人体暴露（AUC）的约 45 倍]。当剂量  $\geq 60$ mg/ kg / 天时，也注意到较少的黄体 and 增加的发情率（大约是 100mg 每日两次剂量的人体暴露的 10 倍）。少年动物研究中发生的生育能力下降[见特殊人群中的使用情况（8.4）]。雌性生殖器官在猴子的重复剂量研究中没有发现，暴露量达到人类接触量的 22 倍，每日两次剂量为 100 毫克。

### 13.2 动物毒理学和/或药理学

一般在大鼠和猴子中进行的毒理学研究以及在大鼠和兔子中进行的生殖毒理学研究中，给予 larotrectinib 导致食物消耗增加和体重增加，导致暴露量为人体暴露的 0.6 倍，100mg 每日两次临床剂量。肥胖也是由于 NTRK2 中的先天性突变导致的一些人类综合征的一种表型结果，导致 TRK 信号传导改变。

关

### 14 临床研究

VITRAKVI 的疗效评估在患有不可切除或转移性实体肿瘤的儿科和成人患者中，其中 NTRK 基因融合参加了三项多中心，开放标签，单臂临床试验之一：研究 LOXO-TRK-14001（NCT02122913），SCOUT（NCT02637687）和 NAVIGATE（NCT02576431）。所有患者都需要在全身性疾病治疗后进展，如果有的话，或者需要手术治疗局部晚期疾病的显着发病率。

成人患者每天口服两次 VITRAKVI 100 mg，儿科患者（18 岁或以下）每天口服两次，最高剂量 100 mg / m<sup>2</sup>，最高剂量为 100 mg，直至出现不可接受的毒性或疾病进展。使用新一代测序（NGS）或荧光原位杂交（FISH）在当地实验室中前瞻性地鉴定阳性 NTRK 基因融合状态。在具有记录的 ETV6 的婴儿纤维肉瘤的 3 名患者中推断出 NTRK 基因融合由 FISH 识别的易位。主要疗效结果指标是总反应率（ORR）和反应持续时间（DOR），由盲法独立审查委员会（BIRC）根据 RECIST v1.1 确定。

功效评估基于前 55 名患有 NTRK 的实体瘤患者基因融合参与了三项临床试验。基线特征为：中位年龄 45 岁（范围 4 个月至 76 岁）；22% < 18 岁，78%  $\geq 18$  岁；男性占 53%；67% 白人；7% 西班牙裔/拉丁裔，4% 亚洲人，4% 黑人；和 ECOG 表现状态 0-1（93%）或 2（7%）。82% 的患者患有转移性疾病，18% 患有局部晚期，无法切除的疾病。百分之九十八的患者接受过癌症治疗，包括手术，放疗或全身治疗。其中，82%（n = 45）接受过先前的全身治疗，中位数为两种先前的全身治疗方案，35%（n = 19）接受三种或更多种先前的全身治疗方案。最常见的癌症是唾液腺肿瘤（22%），软组织肉瘤（20%），婴儿纤维肉瘤（13%）和甲状腺癌（9%）。NGS 检测到 NTRK 基因融合，5 例患者通过 FISH 检测到 NTRK 基因融合。

功效结果总结于表 4，5，和 6。

表 4 携带 NTRK 基因融合体的实体瘤患者的功效结果

功效参数      VITRAKVI  
N = 55

\* 包括一名患有无法切除的婴儿纤维肉瘤的儿科患者，他们在部分反应后接受切除，并且在数据截止时仍无病。 † 在数据截止时未达到响应的中位持续时间。 ‡ 从响应开始<9 个月开始跟踪 3 名持续应答的患者。 § 在响应开始后<12 个月跟踪了 10 名持续反应的患者。  
 总体反应率 (95%CI) 75% (61%, 85%)

完整的回复率 22%

部分回复率\* 53%

回复持续时间† N = 41

范围 (月) 1.6+, 33.2+

持续时间≥6 个月的% 73%

持续时间≥9 个月的%‡ 63%

持续时间≥12 个月的%§ 39%

+表示持续的回应。

表 5 肿瘤类型的功效结果

肿瘤类型	患者 (N = 55)	ORR	DOR (95%CI)	范围 (月)
软组织肉瘤	11	91%	(59%, 100%)	3.6,33.2+
唾液腺	12	83%	(52%, 98%)	7.7,27.9+
婴儿纤维肉瘤	7	100%	(59%, 100%)	1.4+, 10.2+
甲状腺	5	100%	(48%, 100%)	3.7,27.0+
肺	4	75%	(19%, 99%)	8.2,20.3+
黑色素瘤	4	50%	NA	1.9,17.5+*
结肠	4	25%	NA	5.6*
胃肠道间质瘤	3	100%	(29%, 100%)	9.5,17.3
胆管癌	2	SD, NE	NA NA	
附录	1	SD	NA NA	
乳房	1	PD	NA NA	
胰腺	1	SD	NA NA	

NA =由于数量少或缺乏响应而不适用; CR =完全响应; PR =部分响应; NE =不可评估; SD =稳定的疾病; PD =进行性疾病。

+表示持续的回应。

表 6 NTRK Fusion Partner 的功效结果

NTRK 合作伙伴\* 患者  
 (N = 55) ORR DOR  
 % 95%CI 范围  
 (月)

\* 在主要分析集 (N = 55) 中确定的融合伙伴可能并不代表所有潜在的融合伙伴。 † 对于一名患有无法切除的婴儿纤维肉瘤的儿科患者，在部分缓解后接受切除并且在数据截止时仍无疾病，在手术时检查的反应持续时间。 ‡ 在数据截止时观察到的值，而不是范围。

ETV6-NTRK3 25 84% (64%, 96%) 3.7,27.9+

TPM3-NTRK1	9	56%	(21%, 86%)	3.7,10.3+
LMNA, NTRK1	五	40%	NA	5.6,33.2+
推断出 ETV6-NTRK3	3	100%	(29%, 100%)	1.4+, 2.7 †
IRF2BP2-NTRK1	2	CR, PR	NA	3.7,20.3+
SQSTM1-NTRK1	2	PR, PR	NA	9.9,12.9+
PDE4DIP-NTRK1	1	PR	NA	3.6+ ‡
PPL-NTRK1	1	CR	NA	12.0+ ‡
STRN-NTRK2	1	PR	NA	5.6 ‡
TPM4-NTRK3	1	CR	NA	23.6 ‡
TPR-NTRK1	1	PR	NA	8.2 ‡
TRIM63-NTRK1	1	PR	NA	1.9+ ‡
CTRC-NTRK1	1	SD	NA	NA
GON4L-NTRK1	1	NE	NA	NA
PLEKHA6-NTRK1	1	SD	NA	NA

CR =完全响应; PR =部分响应; NE =不可评估; SD =稳定的疾病; NA =不适用。

+表示持续的回应。关

16 如何提供/储存和处理  
胶囊

25 毫克: 硬明胶不透明白色胶囊 #2, 在胶囊体上涂有“LOXO”和“LARO 25 毫克”的蓝色印迹。

60 计数瓶 NDC # 71777-390-01

100mg: 硬胶囊不透明白色胶囊 #0, 在胶囊体上涂有“LOXO”和“LARO 100mg”的蓝色印花。

60 计数瓶 NDC # 71777-391-01

在室温 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F) 下储存胶囊; 允许温度偏差在 15° C 至 30° C (59° F 至 86° F) 之间[参见 USP Controlled Room Temperature]。

口服液

20 mg / mL: 透明黄色至橙色溶液。

100 毫升瓶 NDC # 71777-392-01

将口服溶液冷藏在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F)。不要冻结。

关

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者标签 (患者信息和使用说明)。

神经毒性

建议患者在他们出现新的或恶化的神经毒性时通知他们的医疗保健提供者。建议患者在出现神经系统不良反应时不要驾驶或操作危险机械[见警告和注意事项（5.1）]。

#### 肝毒性

告知患者他们需要进行实验室检查以监测肝功能[见警告和注意事项（5.2）]。

#### 胚胎 - 胎儿毒性

建议男性和女性对胎儿有潜在风险的生殖潜力[见警告和注意事项（5.3），在特定人群中使  
用（8.1）]。

建议具有生殖潜力的女性告知其医疗保健提供者已知或疑似怀孕，并在 VITRAKVI 治疗期间  
使用有效避孕药，并在最终剂量后至少 1 周[见特殊人群中的使用情况（8.3）]。

建议男性与具有生殖潜力的女性伴侣在 VITRAKVI 治疗期间使用有效避孕药，并在最终剂量  
后至少 1 周[见特殊人群中的使用（8.3）]。

#### 哺乳期

建议女性在 VITRAKVI 治疗期间不进行母乳喂养，并在最终剂量后服用 1 周[见特殊人群使用  
情况（8.2）]。

#### 不孕不育

告知具有生殖潜力的女性，VITRAKVI 可能会损害生育能力[见非临床毒理学（13.1）]。

#### 药物相互作用

建议患者和护理人员告知他们的医疗保健提供者所有伴随的药物，包括处方药，非处方药，  
维生素和草药产品。告知患者避免圣约翰草，柚子或者柚子汁同时服用 VITRAKVI [见药物相  
互作用（7.1，7.2）]。

#### 制造商：

Loxo Oncology, Inc. Stamford  
， CT 06901

关

患者包装插入

患者信息

VITRAKVI (vi trak vee)

(larotrectinib)

胶囊和口服液

什么是 VITRAKVI?

VITRAKVI 是一种处方药，用于治疗患有实体瘤（癌症）的成人和儿童：

由某些异常 NTRK 基因引起和

已经扩散或如果手术切除癌症可能会导致严重的并发症，并且

没有可接受的治疗选择或癌症在其他治疗中增长或扩散。

您的医疗保健提供者将进行测试以确保 VITRAKVI 适合您。

目前尚不清楚 VITRAKVI 对 1 个月以下的儿童是否安全有效。

在服用 VITRAKVI 之前，请告知您的医疗保健提供者您的所有医疗状况，包括：

有肝脏问题

有神经系统（神经系统）问题

怀孕或计划怀孕。VITRAKVI 可以伤害未出生的婴儿。在使用 VITRAKVI 治疗期间，您不应该怀孕。

如果您能够怀孕，您的医疗保健提供者可能会在您开始使用 VITRAKVI 治疗之前进行妊娠试验。

能够怀孕的女性应在治疗期间使用有效的避孕措施（避孕），并在最终服用 VITRAKVI 后至少 1 周。与您的医疗保健提供者讨论可能适合您的避孕方法。

有能够怀孕的女性伴侣的男性应在 VITRAKVI 治疗期间使用有效的避孕措施，并在最终服用 VITRAKVI 后至少 1 周。

是母乳喂养还是计划母乳喂养。目前尚不清楚 VITRAKVI 是否会进入您的母乳。治疗期间和最后一剂 VITRAKVI 后 1 周不要母乳喂养。

告诉您的医护人员您服用的所有药物，包括处方药和非处方药，维生素和草药补充剂。某些其他药物可能会影响 VITRAKVI 的工作方式。知道你吃的药。保留一份清单，以便在您获得新药时向您的医疗保健提供者和药剂师展示。

我该怎么服用 VITRAKVI?

正如您的医疗保健提供者告诉您的那样，请采取 VITRAKVI。

如果您有副作用，您的医疗保健提供者可能会停止治疗或改变您的 VITRAKVI 剂量。除非医务人员告诉您，否则不要改变您的剂量或停止服用 VITRAKVI。

VITRAKVI 有胶囊和口服液。

如果您的医疗保健提供者开具 VITRAKVI 口服液：

您的医疗保健提供者将为您提供 VITRAKVI 口服液和口服注射器，或将您送至可为您提供 VITRAKVI 口服液和口服注射器的药房。

您的医疗保健提供者应该向您展示如何正确测量和给予一剂 VITRAKVI 口服液。

有关正确测量和给予一定剂量 VITRAKVI 口服溶液的信息，请参阅 VITRAKVI 口服液附带的详细使用说明。如果您有任何疑问，请咨询您的医疗保健提供者或药剂师。

VITRAKVI 通常每天口服 2 次。

燕子 VITRAKVI 胶囊整个。不要咀嚼或压碎胶囊。

带或不带食物的 VITRAKVI。

如果您在服用 VITRAKVI 剂量后呕吐，请等待并按预定时间服用下一剂

如果您错过了一剂 VITRAKVI，请在记住之后立即服用，除非您的下一次预定剂量在 6 小时内到期。定期服用下一剂。

如果您服用过多的 VITRAKVI，请致电您的医务人员。

服用 VITRAKVI 时应该避免什么？

VITRAKVI 会让你感到头晕目眩。在您了解 VITRAKVI 如何影响您之前，请勿驾驶或操作机器。在使用 VITRAKVI 治疗期间，避免服用圣约翰草，吃葡萄柚或喝葡萄柚汁。

VITRAKVI 有哪些可能的副作用？

VITRAKVI 可能会导致严重的副作用，包括：

神经系统问题。如果您出现任何症状，如混乱，说话困难，头晕，协调问题，刺痛，麻木或手脚烧灼感，请告知您的医务人员。如果您出现 VITRAKVI 神经系统症状，您的医务人员可能会暂时停止治疗，减少剂量或永久停止 VITRAKVI。

肝脏问题。您的医疗保健提供者将在 VITRAKVI 治疗期间进行血液检查以检查您的肝功能。如果您出现肝脏问题症状，请立即告诉您的医务人员，包括：食欲不振，恶心或呕吐，或胃部右上方疼痛。如果您患有 VITRAKVI 的肝脏问题，您的医疗保健提供者可能会暂时停止治疗，减少剂量或永久停止 VITRAKVI。

VITRAKVI 最常见的副作用包括：

疲劳  
恶心  
头晕  
呕吐  
咳嗽  
便秘  
腹泻

VITRAKVI 可能会影响女性的生育能力，并可能影响您的怀孕能力。如果您担心这一点，请咨询您的医疗保健提供者。

这些并不是 VITRAKVI 可能产生的副作用。请致电您的医护人员，获取有关副作用的医疗建议。您可以在 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

我该如何存放 VITRAKVI？

将 VITRAKVI 胶囊储存在室温 68° F 至 77° F (20° C 至 25° C) 之间。

将 VITRAKVI 口服液储存在 36° F 至 46° F (2° C 至 8° C) 的冰箱中。不要冻结。

在首次打开瓶子 90 天后丢弃（丢弃）任何未使用的 VITRAKVI 口服溶液。

将 VITRAKVI 和所有药物放在儿童接触不到的地方。

有关安全有效使用 VITRAKVI 的一般信息。

药物有时被指定用于患者信息传单中列出的目的之外的目的。不要将 VITRAKVI 用于未规定的条件。不要将 VITRAKVI 给予其他人，即使他们有相同的症状。它可能会伤害他们。您可以向您的医疗保健提供者或药剂师咨询有关为医疗专业人员撰写的 VITRAKVI 的更多信息。

VITRAKVI 的成分是什么？

活性成分：larotrectinib

非活性成分：

胶囊：明胶，二氧化钛和可食用的墨水

口服液：精制水，羟丙基 betadex，蔗糖，甘油，山梨糖醇，柠檬酸，磷酸钠，柠檬酸钠二水合物，丙二醇和调味剂。用对羟基苯甲酸甲酯和山梨酸钾保存。

制造商：Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901

有关更多信息，请访问 [www.VITRAKVI.com](http://www.VITRAKVI.com) 或致电 1-888-842-2937

该患者信息已获得美国食品和药物管理局的批准 发布日期：11/2018 关

使用说明

使用说明

VITRAKVI (vi trak vee)

(larotrectinib)

口服液

在您第一次服用或给予一剂 VITRAKVI 口服溶液并且每次补充药物之前，请阅读本使用说明书。可能有新的信息。此信息不代替您与您的医疗保健提供者就您的健康状况或治疗情况进行交流。

您的医务人员应该在您首次服用或给予剂量之前向您展示如何正确测量 VITRAKVI 口服液的处方剂量。

有关测量 VITRAKVI 口服溶液的重要信息：

始终使用 VITRAKVI 提供的口腔注射器，以确保您正确测量处方剂量。

当您从医疗保健提供者或药剂师处获得 VITRAKVI 口服溶液时，您将获得一个包含 1 瓶 VITRAKVI 口服液和瓶适配器的盒子。您可能会收到 1 盒以上的 VITRAKVI 口服液。

您将获得 5 个 1 mL 或 5 mL 口服注射器，这些注射器经过标记可帮助您正确测量 VITRAKVI 口服液的处方剂量。每个口服注射器可在 7 天内使用。不要使用家用茶匙来测量剂量。

需要服用或服用一剂 VITRAKVI 口服液

需要服用或给予一剂 VITRAKVI 口服液的用品图像

如何准备一剂 VITRAKVI 口服液：

步骤 1：从包装盒中取出 VITRAKVI 口服液瓶。将瓶子放在平坦的工作台面上。通过向下推儿童防护帽并按箭头方向（逆时针方向）转动打开瓶子。参见图 B。不要丢弃儿童防护帽。

如何打开瓶子的形象

步骤 2：将瓶子适配器压入瓶颈，确保其安全。请参见图 C。请勿卸下瓶适配器。如果缺少瓶适配器，请咨询您的医疗保健提供者。 如何将适配器插入瓶中的图像

步骤 3：从包装中取出口腔注射器。把包装纸扔进家里的垃圾桶里。口腔注射器的针筒具有以毫升（mL）为单位的标记。查看口腔注射器针筒上的标记，找出符合您的医疗保健提供者规定的 VITRAKVI 口服溶液剂量的 mL 标记。见图 d。口腔注射器的图像和标记的特写镜头以毫升为单位

步骤 4：将瓶子放在平坦的工作台面上，用一只手握住瓶子直立。用另一只手，向下推动柱塞，将空气从口腔注射器中推出。然后，将口腔注射器的尖端插入瓶子顶部的瓶子适配器中。参见图 E。口腔注射器的尖端应紧贴瓶子适配器的孔。 如何将口腔注射器插入瓶中的图像

步骤 5：用 1 只手将口腔注射器固定到位。另一方面，将瓶子倒置。向后拉动柱塞，直到柱塞顶部与口腔注射器针筒上的标记对齐，该标记与您的医疗保健提供者规定的 VITRAKVI 口服液剂量相匹配。见图“F”。您的剂量可能与图 F 中所示的剂量不同。 如何将 VITRAKVI 吸入口腔注射器以获得适当剂量的图像

步骤 6：检查口腔注射器中的气泡。如果看到气泡，请轻轻向上推动柱塞，将任何大气泡推回瓶中。然后，将柱塞向后拉至规定剂量。参见图 G。如何在口腔注射器中排出气泡的图像

步骤 7：再次将瓶子竖直转动并将其放在工作台面上。轻轻向上拉注射器针筒，从瓶适配器上取下口腔注射器。参见图 H。在此步骤中不要推动柱塞。瓶适配器应保持与瓶子连接。

如何从瓶子中取出口腔注射器的图像

口服给予一剂 VITRAKVI 口服液：

步骤 8：将口腔注射器的尖端放在孩子的嘴里，靠在脸颊内侧。通过按下柱塞将 VITRAKVI 口服液缓慢喷入口中，让孩子吞咽。见图一。

给予一剂 VITRAKVI 后，孩子应立即保持直立状态几分钟。

如果孩子吐了剂量或者您不确定是否给予了全剂量，请不要给予另一剂。等到下一次预定剂量。

如何正确按压柱塞输送剂量的图像

步骤 9: 更换 VITRAKVI 口服液瓶中的防儿童帽。不要取下瓶适配器。沿箭头方向（顺时针方向）转动瓶盖，关闭瓶子。参见图 J。 重新盖上瓶子的形象

口腔注射器的清洁说明

按照以下说明清洁口腔注射器（步骤 10 至步骤 16）。使用 7 天后，将口腔注射器丢弃在家庭垃圾中。在接下来的 7 天内使用新的。

步骤 10: 从口腔注射器的针筒中取出柱塞。参见图 K。 从口腔注射器的针筒中取出柱塞的图像

步骤 11: 用温水冲洗桶和柱塞，以确保从口腔注射器中取出所有药物。见图 L。

不要煮口腔注射器。 冲洗口腔注射器（柱塞和桶）的图像

步骤 12: 将柱塞重新插入口腔注射器的针筒中。见图中号。 将柱塞重新插入口腔注射器针筒的图像

步骤 13: 将几次温水吸入口腔注射器中并再次喷出，直到所有药物都已从口腔注射器中取出。见图 N。使用温暖的水清洗口头注射器的图像

步骤 14: 拆开口腔注射器，再用温水冲洗桶和柱塞。参见图 O。 第二次冲洗口腔注射器的柱塞和桶的图像

步骤 15: 抖掉多余的水或擦去外面，将桶和柱塞放在干净，干燥的纸巾上晾干。见图 P。

从桶和柱塞中晃掉多余水的图像

步骤 16: 组装口腔注射器并储存在干净的地方直至下次使用。

使用 7 天后更换口腔注射器，或者：

枪管，柱塞或尖端有任何损坏

剂量标记不再清晰可辨或

移动柱塞变得困难

我该如何储存 VITRAKVI 口服液？

将 VITRAKVI 口服液储存在 36° F 至 46° F（2° C 至 8° C）的冰箱中。不要冻结。

在首次开放日期后 90 天丢弃任何未使用的药物。写下你在瓶子上打开一瓶 VITRAKVI 口服液的日期。见图 Q。

将 VITRAKVI 口服液和所有药物放在儿童接触不到的地方。 在哪里写瓶子打开日期的图像

如果您对如何使用 VITRAKVI 口服液有疑问，请咨询您的医务人员。

有关更多信息，请访问 [www.VITRAKVI.com](http://www.VITRAKVI.com) 或致电 1-888-842-2937。

本使用说明书已获得美国食品和药物管理局的批准。

制造商: Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901

发布日期: 2018 年 11 月关

主要显示面板

包装标签 - 纸盒 - 25 毫克 - 60 粒胶囊

主要显示面板

VITRAKVI®

(larotrectinib) 胶囊

25 毫克

每粒胶囊含有 25 毫克的 laotrectinib  
(相当于 30.7 毫克 laotrectinib 硫酸盐)。

-60 粒胶囊

- 使用

25 毫克纸盒主要面板的图像 - 60 粒

关

主要显示面板

包装标签 - 25 毫克 - 60 粒胶囊

主要显示面板

NDC 71777- 390 -01

VITRAKVI®

(larotrectinib) 胶囊

25 毫克

常用剂量：见处方信息。仅限 Rx。

60 粒。请将本品放在儿童不能接触的地方。

储存在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F)。

允许的偏差为 15° C 至 30° C (59° 至 86° F)。

为 Loxo Oncology, Inc. 制造, Stamford, CT 06901 86579626

(01) 10371777390012

拜尔

LOXO

每粒胶囊含有

25 毫克的 laotrectinib

(相当于 30.7 毫克  
laotrectinib 硫酸盐)。

25 毫克标签主要面板的图像 - 60 粒  
关  
主要显示面板

包装标签 - 纸盒 - 100 毫克 - 60 粒胶囊

主要显示面板

VITRAKVI®

(larotrectinib) 胶囊

100 毫克

每粒胶囊含有 100 毫克的 larotrectinib  
(相当于 123 毫克 laotrectinib 硫酸盐)。

-60 粒胶囊  
- 使用

100 毫克纸盒主要面板的图像 - 60 粒  
关  
主要显示面板

包装标签 - 100 毫克 - 60 粒胶囊

主要显示面板

NDC 71777- 391 -01

VITRAKVI®

(larotrectinib) 胶囊

100 毫克

常用剂量：见处方信息。

仅限 Rx 。60 粒。请将本品放在儿童不能接触的地方。

储存在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F)。

允许的偏差为 15° C 至 30° C (59° 至 86° F)。

为 Loxo Oncology, Inc. 制造, Stamford, CT 06901 86579634

(01) 10371777391019

拜尔

LOXO

每粒胶囊  
含有 100 毫克的  
larotrectinib  
(相当于  
123 毫克  
laotrectinib  
硫酸盐)。

100 毫克标签主要面板的图像 - 60 粒  
关  
主要显示面板

包装标签 - 纸箱 - 20 mg / mL - 100 mL 口服液

主要显示面板

VITRAKVI®

(larotrectinib) 口服液

20 毫克/毫升

每瓶含有 100 mL 20 mg / mL  
larotrectinib (相当于 24.6 mg / mL  
laotrectinib sulfate)。

-100 mL 口服溶液  
- 使用

图像的 20 毫克/毫升纸箱主板 - 100 毫升口服液  
关  
主要显示面板

包装标签 - 20 mg / mL - 100 mL 口服液

主要显示面板

NDC 71777- 392 -01

VITRAKVI®

(larotrectinib) 口服液

20 毫克/毫升

常用剂量：见处方信息。保持冷藏。储存在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F)。仅限 Rx。

首次开放日期\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_。首次开放后 90 天丢弃未使用的部分。

100 mL 口服溶液。请将本品放在儿童不能接触的地方。

为 Loxo Oncology, Inc. 制造, Stamford, CT 06901 86659069

(01) 10371777392016

拜尔

LOXO

每瓶含有

100ml 20mg / mL 的

larotrectinib (相当于 24.6mg

/ mL

larotrectinib 硫酸盐)。

20 mg / mL 标签主要图像的图像 - 100 mL 口服溶液

关

成分和外观

VITRAKVI

larotrectinib 胶囊

产品信息

产品类别 人类处方药 物品代码 (来源) NDC: 71777-390

行政路线 口服

活性成分/活跃部分

成分名称 力量的基础 强度

LAROTRECTINIB ( UNII : PF9462I9HX ) ( LAROTRECTINIB - UNII : PF9462I9HX )

LAROTRECTINIB 25 毫克

不活跃的成分

成分名称 强度

GELATIN, 未注册 (UNII: 2G86QN327L)

二氧化钛 (UNII: 15FIX9V2JP)

产品特性

颜色 白色 (不透明白色) 得分了 没有得分

形状 胶囊 尺寸 18 毫米

味道 印记代码 LOXO; LARO;为 25mg

包含

打包

# 项目代码 包装说明 营销开始日期 营销结束日期

1 NDC: 71777-390-01 60 合 1 瓶; 类型 0: 不是组合产品 2018 年 11 月 26 日

营销信息

营销类别 申请号或专着引文 营销开始日期 营销结束日期

NDA NDA210861 2018 年 11 月 26 日

VITRAKVI

larotrectinib 胶囊

产品信息

产品类别 人类处方药 物品代码 (来源) NDC: 71777-391

行政路线 口服

活性成分/活跃部分

成分名称 力量的基础 强度

LAROTRECTINIB ( UNII : PF9462I9HX ) ( LAROTRECTINIB - UNII : PF9462I9HX )

LAROTRECTINIB 100 毫克

不活跃的成分

成分名称 强度

GELATIN, 未注册 (UNII: 2G86QN327L)

二氧化钛 (UNII: 15FIX9V2JP)

产品特性

颜色 白色 (不透明白色) 得分了 没有得分

形状 胶囊 尺寸 22 毫米

味道 印记代码 LOXO; LARO 100 毫克

包含

打包

# 项目代码 包装说明 营销开始日期 营销结束日期

1 NDC: 71777-391-01 60 合 1 瓶; 类型 0: 不是组合产品 2018 年 11 月 26 日

营销信息

营销类别 申请号或专着引文 营销开始日期 营销结束日期

NDA NDA210861 2018 年 11 月 26 日

VITRAKVI

larotrectinib 溶液

产品信息

产品类别 人类处方药 物品代码 (来源) NDC: 71777-392

行政路线 口服

活性成分/活跃部分

成分名称 力量的基础 强度

LAROTRECTINIB ( UNII : PF9462I9HX ) ( LAROTRECTINIB - UNII : PF9462I9HX )

LAROTRECTINIB 20 毫克, 1 毫升

不活跃的成分

成分名称 强度

水 (UNII: 059QF0KO0R)

羟丙基过氧化物酶（每葡萄糖含 0.6 个羟基丙基酰胺）（UNII: 8W6Q67R6NX）

SUCROSE（UNII: C151H8M554）

甘油（UNII: PDC6A3C0OX）

SORBITOL（UNII: 506T60A25R）

CITRIC ACID MONOHYDRATE（UNII: 2968PHW8QP）

磷酸钠（UNII: SE337SVY37）

TRISODIUM CITRATE DIHYDRATE（UNII: B22547B95K）

丙烯二醇（UNII: 6DC9Q167V3）

METHYLPARABEN（UNII: A2I8C7HI9T）

钾离子（UNII: 1VPU26JZZ4）

产品特性

颜色 黄色（透明黄色至橙色） 得分了

形状 尺寸

味道 百里（柑橘浆果） 印记代码

包含

打包

#	项目代码	包装说明	营销开始日期	营销结束日期
---	------	------	--------	--------

1	NDC: 71777-392-01	1 瓶装 100 毫升; 类型 0: 不是组合产品	2018 年 11 月 26 日	
---	-------------------	---------------------------	------------------	--

营销信息

营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销结束日期
------	----------	--------	--------

NDA NDA211710		2018 年 11 月 26 日	
---------------	--	------------------	--

LABELER - LOXO ONCOLOGY, INC. (042572897)

注册人 - LOXO ONCOLOGY, INC. (042572897)

编制

名称	地址	ID / FEI	商业运营
----	----	----------	------

宾州制药服务有限公司		226277259	制造 (71777-390,71777-391,71777-392) 关
------------	--	-----------	--------------------------------------