



維泰凱 膠囊100毫克

VITRAKVI 100mg capsule

衛部藥輸字 第 027748 號

須由醫師處方使用

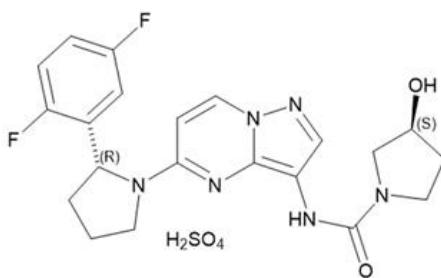
版本日期 2025-06-06

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Larotrectinib是一種激酶抑制劑。VITRAKVI (larotrectinib)膠囊和口服溶液係以larotrectinib硫酸鹽製成。Larotrectinib硫酸鹽的分子式是 $C_{21}H_{24}F_2N_6O_6S$ ，而分子量為526.51 g/mol (硫酸鹽)和428.44 g/mol (游離鹼)。其化學名為(3S)-N-{5-[(2R)-2-(2,5-difluorophenyl)-1-pyrrolidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxamide sulfate。

Larotrectinib硫酸鹽的化學結構如下：



Larotrectinib硫酸鹽是灰白色至略帶粉紅的黃色固體，不具吸濕性。Larotrectinib在37°C下的水溶液溶解度取決於pH值(根據美國藥典[USP]溶解度描述詞彙，pH 1.0時為極易溶[very soluble]，pH 6.8時為易溶[freely soluble])。

VITRAKVI (larotrectinib)膠囊和口服溶液係供口服使用。

1.2 賦形劑

衛部藥輸字第027748號 維泰凱膠囊100毫克 (Vitrakvi 100 mg capsule) /衛部藥輸字第027747號 維泰凱膠囊25毫克 (Vitrakvi 25 mg capsule)

每顆膠囊內含25 mg或100 mg larotrectinib (分別為30.7 mg和123 mg larotrectinib硫酸鹽)，裝於一顆硬質明膠膠囊。膠囊由明膠、二氧化鈦和食用墨水組成。

衛部藥輸字第027746號 維泰凱20毫克/毫升口服溶液 (Vitrakvi 20 mg/ml oral solution)

口服溶液包裝於兩瓶中，每瓶含有50 mL之20 mg/mL larotrectinib (24.6 mg/mL larotrectinib硫

酸鹽)及下列非活性成分：純水、羟丙基-β-環糊精、三氯蔗糖、檸檬酸鈉、草莓味調味劑及檸檬酸。以苯甲酸鈉作為保存劑。

1.3 劑型

口服液劑及膠囊劑

1.4 藥品外觀

膠囊

25 mg：硬質明膠不透明白色2號膠囊，膠囊本體有呈十字交叉的藍色字樣「BAYER」和「25 mg」。100 mg：硬質明膠不透明白色0號膠囊，膠囊本體有呈十字交叉的藍色字樣「BAYER」和「100 mg」。

口服溶液(兩瓶裝，每瓶含50 mL)

20 mg/mL：無色至黃色或橘色或紅色或棕色溶液。兩瓶裝，每瓶含有50 mL。

2 適應症

適用於有NTRK基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：

- 一、具NTRK基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)
- 二、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)
- 三、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。

本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人選擇

依據腫瘤檢體中發現具NTRK基因融合，而選擇接受VITRAKVI治療的病人[請參見臨床試驗資料(12)]。在開始使用VITRAKVI之前，應先由適當的檢測方式確定腫瘤檢體具有NTRK基因融合（例如次世代定序NGS）。

3.1.2 建議劑量

體表面積至少有1.0平方公尺之成年與兒童病人的建議劑量

VITRAKVI的建議劑量是口服100 mg，每天兩次，搭配或不搭配食物皆可，直至疾病惡化或直至出現不可接受的毒性。

體表面積不到1.0平方公尺之兒童病人的建議劑量

VITRAKVI的建議劑量是口服100 mg/m²，每天兩次，搭配或不搭配食物皆可，直至疾病惡化或直至出現不可接受的毒性。

3.1.3 針對不良反應的劑量調整

對於第2級以上的肝功能檢測異常，請參閱3.1.4之表2 肝毒性建議劑量調整。

針對所有其他第3或4級不良反應：

- 暫時停用VITRAKVI，直到不良反應緩解或改善至基期狀態或第1級。
如果緩解發生在4週內，請在下一次劑量調整時重新開始用藥。
- 如果不良反應未在4週內緩解，請永久停用VITRAKVI。

發生不良反應時，建議VITRAKVI劑量調整如表1。

表1 發生不良反應時，建議VITRAKVI劑量調整

劑量調整	體表面積至少有1.0平方公尺的成年與兒童病人	體表面積不到1.0平方公尺的兒童病人
第一次	75 mg每天口服兩次	75 mg/m ² 每天口服兩次
第二次	50 mg每天口服兩次	50 mg/m ² 每天口服兩次
第三次	100 mg每天口服一次	25 mg/m ² 每天口服兩次

^a 使用25 mg/m²每天口服兩次的小兒病人，即使在治療過程中體表面積大於1.0 m²，使用劑量應維持在25 mg/m²每天口服。在第三次劑量調整時，最大劑量應為每天兩次口服25 mg/m²。針對經過三次劑量調整後仍無法耐受VITRAKVI的病人，請永久停用VITRAKVI。

3.1.4 肝毒性劑量調整

表2中提供了VITRAKVI肝功能檢測異常的建議劑量調整。

對於CTCAE 第2級ALT和/或AST升高，應依臨床需要密切監測肝功能，以確定是否需要暫時停用或減少劑量[請參見警語及注意事項(5.1.3)]。

表2 VITRAKVI肝毒性建議劑量調整

嚴重度 ^a	劑量調整
AST或ALT ≥ 5倍ULN，同時bilirubin ≤ 2倍ULN [請參見警語及注意事項(5.1.3)]	- 暫停使用VITRAKVI，直至恢復至≤1級或恢復到基期狀態。 - 在下一次較低劑量等級重新使用VITRAKVI。 - 如果在重新使用VITRAKVI後發生第4級AST和/或ALT升高，永久停用VITRAKVI。
AST或ALT > 3倍ULN，同時bilirubin > 2倍ULN，且無其他原因	永久停用VITRAKVI。

ALT = alanine aminotransferase ; AST = aspartate aminotransferase ; ULN = upper limit of normal 正常值上限

^a分級由美國國家癌症研究所常見不良事件評估標準 (NCI-CTCAE) 第4.03版定義

3.1.5 併用強效CYP3A4抑制劑的劑量調整

避免併用強效CYP3A4抑制劑與VITRAKVI。如果無法避免與強效CYP3A4抑制劑併用，需調降VITRAKVI劑量50%。在停用抑制劑3到5個清除半衰期後，請以CYP3A4抑制劑前使用的VITRAKVI劑量重新開始服用VITRAKVI [請參見交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]。

3.1.6 併用強效或中效CYP3A4誘導劑的劑量調整

避免併用強效CYP3A4誘導劑與VITRAKVI。如果無法避免與強效CYP3A4誘導劑併用，需將VITRAKVI劑量調為兩倍。另外，若併用中效CYP3A4誘導劑，需將VITRAKVI劑量調為兩倍。在停用誘導劑3到5個清除半衰期後，請以CYP3A4誘導劑前使用的VITRAKVI劑量重新開始服用VITRAKVI [請參見交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]。

3.1.7 針對肝功能不全病人的劑量調整

針對中度(Child-Pugh B)至重度(Child-Pugh C)肝功能不全病人，調降VITRAKVI起始劑量50% [請參見特殊族群注意事項(6.6)、藥物動力學特性(11)]。

3.1.8 給藥方式

可使用VITRAKVI膠囊或口服溶液。

請勿在下一個排定劑量的6小時內補服遺漏的劑量。

如果在使用一劑VITRAKVI後發生嘔吐，請在排定時間服用下一劑藥物。

膠囊

需配水吞服完整膠囊。請勿咀嚼或弄碎膠囊。

口服溶液

- 請冷藏保存含有VITRAKVI口服溶液的玻璃瓶。首次打開藥瓶的第31天應丟棄剩餘未用的所有VITRAKVI口服溶液。
- 在準備口服劑量給藥前，請先參閱使用說明。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 中樞神經系統的影響

接受VITRAKVI的病人發生中樞神經系統(CNS)不良反應，包括頭暈、認知障礙、情緒障礙和睡眠障礙。

接受VITRAKVI的病人中，在42%的病人中觀察到所有級別的CNS影響，包括認知障礙、情緒障礙、頭暈和睡眠障礙，其中有3.9%觀察到3-4級。

認知障礙發生在11%的病人中。認知障礙發作的中位時間為5.6個月(範圍：2天至41個月)。≥1%的病人發生的認知障礙包括記憶力減退(3.6%)、精神錯亂(2.9%)、注意力障礙(2.9%)、譫妄症(2.2%)、認知障礙(1.4%)以及2.5%的病人發生了3級認知不良反應。在30名認知障礙病人中，有7%需要調整劑量，而20%需要中斷劑量。

14%的病人發生情緒障礙。情緒障礙發作的中位時間為3.9個月(範圍：1天至40.5個月)。≥1%的病人發生的情緒障礙包括焦慮(5%)、憂鬱(3.9%)、躁動(2.9%)和易怒(2.9%)。0.4%的病人發生3級情緒障礙。27%的病人發生頭暈，而1.1%的病人發生3級頭暈。在74名發生頭暈的病人中，有5%的病人需要調整劑量，而5%需要中斷劑量。

10%的病人發生睡眠障礙。睡眠障礙包括失眠(7%)、嗜睡(2.5%)和睡眠障礙(0.4%)。並沒有出現3-4級睡眠障礙。在28名發生睡眠障礙的病人中，分別各有1位病人(3.6%)需要調整劑量或中斷劑量。

需向病人和照護者告知上述VITRAKVI相關風險。建議病人在發生神經不良反應時，不得開車或操作具危險性的機械。根據嚴重度，暫時或永久停用VITRAKVI。若暫時停用，請在重新使用VITRAKVI時調整劑量[請參見用法及用量(3.1)]。

5.1.2 骨折

在整個臨床試驗中，接受VITRAKVI治療的187名成年病人中有7%報告了骨折，而92名兒科病人中有9%報告骨折($N = 279$; 8%)。病人每次骨折與前次發生之間的中位時間為11.6個月(範圍為0.9至45.8個月)。4名病人(3名成人、1名小兒)報告了股骨、髌部或髌臼骨折。大多數骨折伴有輕度或中度創傷。有些骨折與放射異常有關，顯示涉及局部性腫瘤。1.4%的病人因骨折而中斷了VITRAKVI的治療。

及時評估有潛在骨折跡象或症狀(例如：疼痛、活動度變化、畸形)的病人。沒有關於VITRAKVI對已知骨折癒合或未來骨折風險影響的數據。

5.1.3 肝毒性

服用VITRAKVI的病人曾通報肝毒性包括藥物引起的肝損傷(DILI)。

在曾使用VITRAKVI的病人中，有52%病人發生任何級別的AST升高，而有45%病人發生任何級別的ALT升高。3.1%及2.5%的病人分別發生了3-4級的AST或ALT升高[請參見副作用/不良反應(8.1)]。

AST首次升高前所經時間中位數為2.1個月(範圍：1 天到4.3年)。ALT首次升高前所經時間中位數為2.3個月(範圍：1天到4.2年)。導致劑量調整的AST和ALT升高，分別發生於1.4%和2.2% 病人。有3 (1.1%)病人因AST或ALT升高，導致永久停藥。

根據臨床研究和上市後使用的成人病人，曾有第2級以上ALT和/或AST升高，同時bilirubin升高 ≥ 2 倍ULN之通報案例。

在開始使用VITRAKVI前，應進行肝功能檢查(ALT、AST、ALP和bilirubin)，並在治療的前2個月內每2週監測一次，之後每個月檢查一次，或在發生第2級以上AST或ALT升高後更密切地監測。根據嚴重度，暫時停用、減少劑量或永久停用VITRAKVI [請參見用法及用量(3.1.4)]。

5.1.4 胚胎-胎兒毒性

根據人類帶有先天性突變致使TRK訊息傳遞有變化之文獻報告、動物研究之發現及其作用機轉，VITRAKVI用於懷孕女性時可造成胎兒傷害。Larotrectinib曾在分別約相當於11倍和0.7倍給予100 mg每天兩次臨床劑量時觀察到之母體曝露量下，導致大鼠和兔子身上畸形之現象。請告知女性VITRAKVI可能對胎兒造成之風險。建議具有生育能力的女性，在治療期間及接受最後一劑VITRAKVI後1週內使用有效的避孕方法[請參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據人類帶有先天性突變致使TRK訊息傳遞有變化之文獻報告、動物研究之發現及其作用機轉[請參見臨床藥理學(10.1)]，VITRAKVI用於懷孕女性時可造成胚胎-胎兒傷害。尚無足夠的相關資料來了解懷孕婦女使用VITRAKVI的情形。在器官發生期間對懷孕大鼠和兔子給予larotrectinib，曾在分別約相當於11倍和0.7倍給予100 mg每天兩次臨床劑量時觀察到之母體曝露量下導致畸形(請參見資料)。請告知懷孕女性可能對胎兒造成的風險。

在美國一般族群中，臨床懷孕的重大先天缺陷和流產估計背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

資料

人類資料

已知文獻顯示在TRK路徑蛋白帶有先天性突變的個體，TRK媒介型訊息傳遞的減弱，與肥胖、發育延遲、認知障礙、痛覺不敏感及無汗症有相關性。

動物實驗數據

在動物中，Larotrectinib會穿過胎盤。針對器官發生期間用藥的懷孕大鼠進行的胚胎-胎兒發育研究顯示，larotrectinib在對母體有毒的劑量下並未造成胚胎致死性[根據使用100 mg每天兩次之臨床劑量時的曲線下面積(AUC)，最高為40倍人體曝露量]；不過，在接受40 mg/kg每天兩次劑量[約為臨床劑量(100 mg，每天兩次)之人體曝露量(AUC)的11倍]之母鼠產下的大鼠中，larotrectinib曾伴隨胎兒的全身水腫。在懷孕兔子中，在15 mg/kg每天兩次的劑量[約為臨床劑量(100 mg每天兩次)之人體曝露量的0.7倍]下使用larotrectinib，曾伴隨胎兒臍膨出。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無相關資料關於larotrectinib或其代謝物在人乳中的含量、其對喝母乳嬰兒的影響，或對乳汁生成的影響。由於可能在喝母乳嬰兒中引起嚴重不良反應，建議女性在larotrectinib治療期間及使用最後一劑後1週內勿哺餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕測試

在開始使用VITRAKVI前，先確認具有生育能力之女性的懷孕狀態[請參見特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

VITRAKVI用於懷孕女性時，可能造成胚胎-胎兒傷害[請參見特殊族群注意事項(6.1)]。

女性

勸告具有生育能力的女性病人，於VITRAKVI治療期間及最後一劑藥物後至少一週，使用高度有效的避孕措施。

男性

建議女性伴侶有生育能力的男性，在VITRAKVI治療期間及施用最後一劑後1週內，實施有效避孕。

不孕

女性

根據一項1個月重複給藥研究於雌性大鼠生殖道之組織病理學發現，VITRAKVI可能降低生育力[請參見藥理特性(10.3)]。

6.4 小兒

VITRAKVI在兒童病人中的安全性和有效性，為根據三項多中心、開放性、單組臨床試驗的資料確立，其對象為成年人或28天大以上和更年長的兒童病人[請參見副作用/不良反應(8.2)、臨床試驗資料(12)]。

曾在12名兒童病人中評估VITRAKVI的療效，並說明於臨床試驗一節[請參見臨床試驗資料(12)]。

曾在92名接受VITRAKVI的兒童病人中評估VITRAKVI的安全性。在這92名病人中，36%為<1個月至<2歲(n = 33)，41%為2歲至<12歲(n = 38)，23%為12歲至<18歲(n = 21)；29%癌症為轉移性、42%為局部晚期，而有27%為原發性CNS腫瘤；有86%曾為其癌症接受過先前的治療，包括手術、放射療法或全身性療法。最常見的癌症為嬰兒纖維肉瘤(37%)、原發性CNS腫瘤(27%)、軟組織肉瘤(24%)，以及甲狀腺癌(7%)。曝露期間中位數為7.4個月(範圍：0.4個月至39個月)。

由於兒童與成年病人的人數少、VITRAKVI臨床試驗採用單組設計，且存在干擾因子(例如兒童與成年病人對感染的易感性的差異)，因此無法判定VITRAKVI不良反應發生率上的差異是否與病人年齡或其他因子有關。在兒童病人中發生率高於成年病人(每位病人的發生率至少上升10%)的不良反應為發熱(45%比13%)、嘔吐(42%比17%的成人)、腹瀉(35%比23%的成人)、皮疹(28%比15%的成人)、上呼吸道感染(23%對8%的成人)、鼻咽炎(16%比6%的成人)、中耳炎和鼻炎(皆為14%比0.5%的成人)。

在兒童病人的發生率高於成年病人(每位病人的發生率至少增加10%)的實驗室異常為AST升高(63%比49%的成人)、嗜中性粒細胞減少(60%比16%的成人)、白血球計數減少(39%比27%的成人)、高鉀血症(36%比15%)和淋巴球增加(24%比0.5%)。92名兒童病人中有2人因不良反應(第3級ALT升高及第3級嗜中性球下降)而停用VITRAKVI。

VITRAKVI在兒童族群中的藥物動力學特性，與在成人中所見者相似[請參見藥物動力學特性

(11)]。

幼年期動物毒性資料

Larotrectinib曾在一項幼年期毒性研究中，以每天兩次0.2、2和7.5 mg/kg之劑量(出生後天數[PND] 7到27)和每天兩次0.6、6和22.5 mg/kg之劑量(PND 28到70)施用於大鼠。此用藥期間相當於人類兒童族群之新生兒至成年期。每天兩次2/6 mg/kg之劑量[約為臨床劑量(100 mg每天兩次)產生之人體曝露量(AUC)的0.7倍]和每天兩次7.5/22.5 mg/kg之劑量[約為臨床劑量(100 mg每天兩次)產生之人體曝露量的4倍]曾在PND 9到99之間產生死亡案例；在多數案例中並未找到確切的死因。

主要發現為暫時性中樞神經系統相關之表徵，包括雌雄都有的頭部抽動、顫抖和旋轉。在約4倍臨床劑量(100 mg每天兩次)所產生之人體曝露量(AUC)下，曾發生於雌鼠迷宮游泳測試失誤次數增加之現象。生長減緩與性發育延遲曾發生於中劑量和高劑量組。在接受治療的動物中，交配行為均為正常，但每天兩次7.5/22.5 mg/kg的高劑量下[約為臨床劑量產生之人體曝露量(100 mg每天兩次)的4倍]曾發生懷孕率下降。

6.5 老年人

在279名接受VITRAKVI治療的整體安全性族群病人中，19%的病人 ≥ 65 歲，5%的病人 ≥ 75 歲。VITRAKVI的臨床試驗並未納入足夠數量的65歲以上受試者，無法判定他們與年輕受試者的反應是否有差異。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全(Child-Pugh A)病人建議不用調整劑量。Larotrectinib清除率在中度(Child-Pugh B)至重度(Child-Pugh C)肝功能不全受試者中下降[請參見藥物動力學特性(11)]。請依照建議調降VITRAKVI劑量[請參見用法及用量(3.1.7)]。

6.7 腎功能不全

任何嚴重程度的腎功能不全病人建議不用調整劑量[請參見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用**7.1 其他藥物對於VITRAKVI的影響****強效與中效CYP3A4抑制劑**

VITRAKVI與強效或中效CYP3A4抑制劑併用可能提高larotrectinib血漿濃度，可能進而增加不良反應發生率[請參見臨床藥理學(10.3)]。避免將VITRAKVI併用強效CYP3A4抑制劑，包括葡萄柚或葡萄柚汁。如果無法避免與強效CYP3A4抑制劑併用，請依照建議調整VITRAKVI劑量[請參見用法及用量(3.1.5)]。併用VITRAKVI與中效CYP3A4抑制劑之病人，須更頻繁監測其不良反應，並依突發不良反應的嚴重程度降低VITRAKVI劑量[請參見用法及用量(3.1.3)]。

強效與中效CYP3A4誘導劑

VITRAKVI與強效或中效CYP3A4誘導劑併用可能降低larotrectinib血漿濃度，可能進而降低VITRAKVI療效[請參見臨床藥理學(10.3)]。避免將VITRAKVI併用強效CYP3A4誘導劑，包括聖約翰草。如果無法避免與強效CYP3A4誘導劑併用，請依照建議調整VITRAKVI劑量。若併用中效CYP3A4誘導劑，請依照建議調整VITRAKVI劑量[請參見用法及用量(3.1.6)]。

7.2 VITRAKVI對於其他藥物的作用**敏感性CYP3A4受質**

VITRAKVI與敏感性CYP3A4受質併用可能提高其血漿濃度，可能進而增加不良反應的發生率或嚴重度[請參見藥物動力學特性(11)]。避免將VITRAKVI併用敏感性CYP3A4受質。如果無法避免與這些敏感

性CYP3A4受質併用，請監測病人是否發生更多這類藥物的不良反應。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床上顯著的不良反應，在仿單內有其他相關說明：

- 中樞神經系統的影響[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]
- 骨折[請參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 肝毒性[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應率直接比較，亦不能反映實際臨床觀察到的不良反應率。

除非另有說明，警語與注意事項中及下方的資料反映出279名病人的VITRAKVI曝露，包括54%的病人曝露時間超過6個月，以及30%的病人曝露時間超過1年。VITRAKVI曾在一項成人劑量-療效試驗[LOXO-TRK-14001 (n = 75)]、一項兒童劑量-療效試驗[SCOUT (n = 88)]及一項單組試驗[NAVIGATE (n = 116)]中進行研究。所有病人都患有無法切除或轉移性實體腫瘤，而且沒有符合的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。

在這279名病人當中，中位數年齡為46歲(範圍：0.1天大到84歲)；33%為小於18歲；48%為男性；74%為白人、9%為西班牙裔/拉丁裔、7%為亞洲人，還有6%為黑人。依發生率由高到低排列，最常見(≥3%)的腫瘤為軟組織肉瘤(17%)、甲狀腺(13%)、嬰兒纖維肉瘤(12%)、原發性中樞神經系統(CNS) (11%)、唾液腺(9%)、肺(9%)、結腸(6%)、乳房(4%)或黑色素瘤(3%) 75%接受VITRAKVI治療的病人有確認或推論的NTRK基因融合。多數成人(86%)接受VITRAKVI 100 mg每天口服兩次的治療，而有85%兒童病人(< 18歲)接受VITRAKVI 100 mg/m²每天兩次、最高劑量為100 mg的治療。在成人中劑量範圍為50 mg每天一次至200 mg每天兩次，而在兒童中則為9.6 mg/m²每天兩次至120 mg/m²每天兩次[請參見特殊族群注意事項(6.4)]。

最常見的不良反應(≥20%)包括實驗室數據異常，依照發生率由高到低排列為AST升高、ALT升高、貧血、肌肉骨骼痛、疲累、低白蛋白血症、嗜中性白血球低下症、鹼性磷酸酶升高、咳嗽、白血球減少症、便秘、腹瀉、頭暈、低鈣血症、噁心、嘔吐、發燒、淋巴球減少症和腹痛。

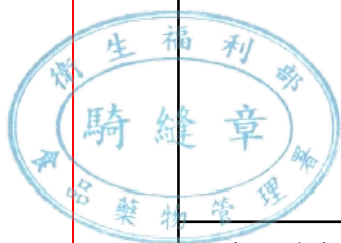
最常見的嚴重不良反應(≥2%)為肺炎及發燒。第3或4級不良反應發生於53%的病人；導致暫停給藥或調整劑量的不良反應分別發生於39%和8%的病人，有9%因不良反應而永久停用VITRAKVI。

導致VITRAKVI永久停用的最常見不良反應(各為1%)為ALT升高、AST升高、脫水以及疲累。

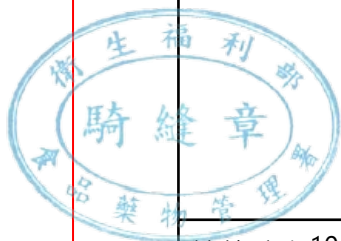
導致暫停劑量的最常見不良反應(≥3%)為ALT升高(4.7%)、AST升高(4.3%)和嗜中性粒細胞減少症(4.3%)。多數(70%)導致暫停劑量的不良反應，都發生在最初三個月的曝露期間。

有≥ 10%接受VITRAKVI治療的病人發生之不良反應，以及有≥ 20%病人發生且自基期以來惡化的實驗室檢驗異常，分別列於表3和表4。

表3 有≥ 10%接受VITRAKVI治療的病人發生的不良反應



不良反應	VITRAKVI N = 176	
	所有等級** (%)	第3 - 4級*** (%)
肌肉骨骼和結締組織		
肌肉骨骼疼痛 ¹	42	3.9
肌肉無力	10	0.7
一般說明		
疲倦 ²	36	2.5
發燒	24	1.8
水腫 ³	19	0.7
呼吸道、胸腔與縱膈膜		
咳嗽 ⁴	32	0.4
呼吸困難 ⁵	17	3
上呼吸道感染	13	0
鼻塞	11	0
神經系統		
頭暈 ⁶	27	1.1
頭痛	15	0.4
認知障礙 ⁷	11	2.5
胃腸		
便秘	27	0.4
腹瀉	27	1.4
噁心	25	0.7
嘔吐	25	0.7
腹痛 ⁸	21	2.2
皮膚及皮下組織的疾病		
皮疹 ⁹	19	0.4
精神疾病		



不良反應	VITRAKVI N = 176	
	所有等級** (%)	第3 - 4級*** (%)
情緒障礙 ¹⁰	14	0.4
睡眠障礙 ¹¹	10	0
檢查		
體重增加	14	3.6
新陳代謝與營養		
食慾減弱	12	1.4
感染及傳染		
泌尿道感染 ¹²	12	1.4

*不良反應是一個複合詞：

¹包括：關節痛、背部疼痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、頸部疼痛、非心臟性胸痛和四肢疼痛

²包括：疲累、無力

³包括：面部水腫、全身性水腫、嘴唇水腫、局部性水腫、水腫、生殖器水腫、周邊水腫、眼周水腫和腫脹

⁴包括：咳嗽、痰性咳嗽和上呼吸道咳嗽症候群

⁵包括：呼吸困難和運動性呼吸困難

⁶包括：頭暈、姿勢性頭暈和暈眩

⁷包括：失憶症、失語症、認知障礙、精神錯亂、譫妄症、注意力障礙、幻覺、記憶力減退、精神障礙、精神狀態改變

⁸包括：腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、上腹部不適和胃腸道疼痛

⁹包括：皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、大疱性皮膚炎、全身性剝落性皮膚炎、濕疹、缺脂性濕疹、肢端紅腫症、皮疹、紅斑性皮疹、黃斑性皮疹、黃斑性丘疹、丘疹、搔癢性皮疹及膿疱性皮疹

¹⁰包括：躁動、焦慮、憂鬱、情緒低落、情緒亢奮、易怒

¹¹包括：失眠、睡眠障礙、嗜睡

¹²包括：膀胱炎、埃希氏菌泌尿道感染、急性腎盂腎炎和尿道感染

** 美國國家癌症研究院《常見不良事件評估標準》(NCI-CTCAE)第4.03版。

*** 一起第4級發燒不良反應。

≤10%的病人發生臨床相關的不良反應，包括骨折(8%)。

表4 有≥20%接受VITRAKVI治療的病人發生的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗異常	VITRAKVI*	
	所有等級* (%)	第3 - 4級 (%)

化學

AST升高

52

3.1

ALT升高

45

2.5

低白蛋白血症

36

1.9

鹼性磷酸酶升高

34

1.9

低鈣血症

25

2.6

血液學

貧血

42

10

嗜中性白血球減少症

36

14

白血球減少症

28

2

淋巴球減少症

22

6

* 根據NCI CTCAE v4.03

** 各項實驗室參數的分母，是以有基期和治療後實驗室數值的病人人數為準，範圍為272至277名病人。

9 過量

VITRAKVI目前並無已知的解藥。VITRAKVI 過量的治療應包括一般性支持療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

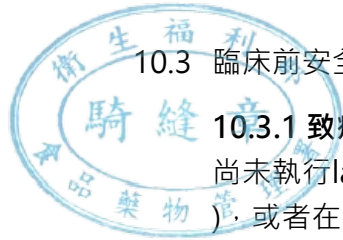
Larotrectinib是TRKA、TRKB、TRKC這三種肌旋蛋白受體激酶(TRK)的抑制劑。以多種純化酵素進行的分析法顯示larotrectinib會抑制TRKA、TRKB和TRKC，且IC₅₀數值介於5-11 nM之間。另一種激酶TNK2在大約高100倍的濃度下才會受到抑制。TRKA、B和C是由基因NTRK1、NTRK2和NTRK3所轉譯。上述基因與多種其他基因進行框架內融合的染色體重組，可產生持續性活化的嵌合型TRK融合蛋白，此TRK融合蛋白可作為癌症的驅動者，促成腫瘤細胞株的細胞分化與存活。

在體外和體內腫瘤模式中，在基因融合或蛋白調節結構域遭刪除所導致TRK蛋白持續活化的細胞中，或TRK蛋白過度表現的細胞中，larotrectinib均展現出抗腫瘤活性。在TRKA激酶結構域中發生點突變(包括臨床上發現的後天抗藥性突變G595R)的細胞株中，larotrectinib則幾乎沒有活性。在臨床上發現會對larotrectinib產生後天抗藥性的TRKC激酶結構域點突變包括G623R、G696A和F617L。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

在相當於建議成人劑量9倍的劑量下，VITRAKVI不會產生任何具有臨床相關性的QTc間期延長效果。



10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、對生殖力的損害

尚未執行larotrectinib的致癌性試驗。在體外細菌反向突變(Ames)分析法中(不論有無代謝活化)，或者在體外哺乳類致突變分析法中(不論有無代謝活化)，larotrectinib均不具致突變性。在體內試驗，larotrectinib在麝鼠微核檢測中為陰性。

尚未進行larotrectinib的生育能力研究。一項針對大鼠進行的3個月重複給藥毒性研究顯示，在75 mg/kg/日的劑量下(約為100 mg每天兩次劑量產生的人體曝露量的7倍)，larotrectinib對精子生成沒有影響。此外，在可產生最高10倍臨床劑量(100 mg每天兩次)產生之人體曝露量(AUC_{0-24hr})之曝露量的劑量下，larotrectinib對於大鼠或猴子的雄性生殖道沒有組織學影響。在一項針對大鼠進行的1個月重複給藥研究中，曾在200 mg/kg/日下[約為100 mg每天兩次劑量產生的人體曝露量(AUC)的45倍]，觀察到子宮重量減少和子宮萎縮。在≥ 60 mg/kg/日的劑量下(約為100 mg每天兩次劑量產生的人體曝露量的10倍)，也觀察到較少黃體和較高的無動情期發生率。在一項幼年期動物研究中曾發生生育力下降[請參見特殊族群注意事項(6.4)]。在相當於最高22倍100 mg每天兩次劑量產生之人體曝露量的曝露量下，猴子重複給藥研究中沒有雌性生殖器官的異常發現。

10.3.2 動物毒性和/或藥理學

在針對大鼠和猴隻進行的一般毒理學研究，以及針對大鼠和兔子進行的生殖毒理學研究中，在所產生曝露量為0.6倍100 mg每天兩次臨床劑量產生之人體曝露量的劑量下，施用larotrectinib導致食物攝取量增加及體重增加。對於會導致TRK傳訊作用變異的先天性NTRK2突變所引起的一些人類症候群而言，肥胖也是其中一項表現型結果。

11 藥物動力學特性

Larotrectinib的藥物動力學特性，曾在健康受試者與局部晚期或轉移性實體腫瘤成年與兒童病人中進行過研究。在曾接受單劑VITRAKVI膠囊的健康受試者中，larotrectinib的全身曝露量(C_{max}和AUC)在100 mg到400 mg (1到4倍建議成人劑量)的劑量範圍內與劑量成比例增加，而在600 mg到900 mg (6到9倍建議成人劑量)的劑量下則其全身曝露量稍高於劑量比例。在LOXO-TRK-14001試驗中服用VITRAKVI膠囊100 mg每天兩次的成年病人中，larotrectinib的最高血漿濃度(C_{max})是在用藥約1小時後達到，且在3天內達到穩定態。平均穩定態larotrectinib [變異係數(CV%)] 的C_{max}為788 (81%) ng/mL，而AUC_{0-24hr}為4351 (97%) ng·h/mL。

吸收

VITRAKVI膠囊的平均絕對生體可用率為34% (範圍：32%至37%)。在健康受試者中，VITRAKVI口服溶液的AUC與膠囊的類似，而C_{max}則是口服溶液高出36%。

食物的影響

相較於空腹狀態下的C_{max}和AUC，當健康受試者搭配高脂餐點(約900卡路里、58克碳水化合物、56克脂肪和43克蛋白質)口服單顆100 mg VITRAKVI膠囊後，larotrectinib的AUC相近而C_{max}則下降35%。

分佈

健康受試者經靜脈給予larotrectinib後，larotrectinib的平均(CV%)分佈體積(V_{ss})為48 (38%) L。Larotrectinib在體外試驗與人類血漿蛋白的結合率為70%，且結合作用與藥物濃度無關。血液與血漿的濃度比值為0.9。

排除

在健康受試者口服VITRAKVI後，larotrectinib的平均(CV%)清除率(CL/F)為98 (44%) L/h，而半衰期為2.9小時。

代謝

Larotrectinib主要透過CYP3A4代謝。當健康受試者口服單劑 $[^{14}\text{C}]$ 放射標定的larotrectinib 100 mg後，原型態的larotrectinib佔血漿中主要循環放射性藥物成分的19%，而氧連結葡萄糖醛酸苷則佔26%。

排除

當健康受試者口服單劑 $[^{14}\text{C}]$ 放射標定的larotrectinib 100 mg後，所給予的放射劑量中58% (5%為原型態)可從糞便中回收，而39% (20%為原型態)可從尿液中回收。

特殊族群

年齡(範圍：28天到82歲)、性別和體重(範圍：3.8 kg到179 kg)對於larotrectinib的藥物動力學特性，對於臨床上均無顯著的影響。

兒童病人

在兒童病人中，larotrectinib依年齡組別區分的幾何平均(%CV) $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 為：1個月至< 2歲的病人($n = 9$)為3348 (66%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ，2至< 12歲的病人($n = 15$)為4135 (36%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ，12至< 18歲的病人($n = 9$)為3108 (69%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。

腎功能不全病人

當末期腎病受試者(例如需要透析的受試者)口服單劑100 mg的VITRAKVI膠囊後，相較於腎功能正常的受試者(以Cockcroft-Gault公式估算肌酸酐清除率 $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}$)，larotrectinib的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 增為1.5倍而 C_{max} 增為1.3倍。在中度至重度腎功能不全(肌酸酐清除率 $\leq 60 \text{ mL}/\text{min}$)病人中，VITRAKVI的藥物動力學特性尚未被研究。

肝功能不全病人

口服單劑100 mg的VITRAKVI膠囊後，相較於肝功能正常的受試者，larotrectinib的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 在輕度肝功能不全(Child-Pugh A)受試者中增為1.3倍，在中度肝功能不全(Child-Pugh B)受試者中增為2倍，而在重度肝功能不全(Child-Pugh C)受試者中增為3.2倍。相較於肝功能正常的受試者， C_{max} 在輕度和中度肝功能不全受試者中相近，而larotrectinib的 C_{max} 在重度肝功能不全受試者中增為1.5倍[請參見用法及用量(3.1.7)、特殊族群注意事項(6.6)]。

藥物交互作用試驗

臨床試驗

CYP3A抑制劑的影響：將單一劑量100 mg的VITRAKVI膠囊與強效CYP3A抑制劑(itraconazole)併用，相較於僅用VITRAKVI，曾使larotrectinib的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 增加4.3倍，而 C_{max} 增加2.8倍[請參見用法及用量(3.1.5)、交互作用(7.1)]。併用VITRAKVI與fluconazole (中效CYP3A4抑制劑)預期增加VITRAKVI穩定狀態AUC 2.7倍和 C_{max} 1.9倍。

CYP3A誘導劑的影響：將單一劑量100 mg的VITRAKVI膠囊與強效CYP3A誘導劑(rifampin)併用，相較於僅用VITRAKVI，曾使larotrectinib的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 減少81%且 C_{max} 減少71% [請參見用法及用量(3.1.6)、交互作用(7.1)]。併用VITRAKVI與efavirenz (中效CYP3A4誘導劑)，相較於僅用VITRAKVI，預期減少VITRAKVI穩定狀態AUC約72%和 C_{max} 60%[請參見用法及用量(3.1.6)、交互作用(7.1)]。

強效P-糖蛋白(P-gp)抑制劑的影響：將單一劑量100 mg的VITRAKVI膠囊與P-gp抑制劑(rifampin)併用，相較於僅用VITRAKVI，曾使larotrectinib的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 增加1.7倍，而 C_{max} 增加1.8倍。

Larotrectinib對CYP3A4受質的作用：將100 mg每天兩次的VITRAKVI膠囊與敏感性CYP3A4受質(midazolam)併用，相較於僅用midazolam，曾使midazolam的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 和 C_{max} 都增加1.7倍。相較於僅用midazolam時，midazolam主要代謝物1-羥基midazolam的 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 和 C_{max} 都增加1.4倍[請參見交互作用(7.2)]。

體外試驗

運輸蛋白對於Larotrectinib的影響：Larotrectinib是P-gp及BCRP的受質。Larotrectinib並不是OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1或OATP1B3的受質。

Larotrectinib對於運輸蛋白的影響：在具有臨床相關性的濃度下，larotrectinib並不是BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MATE1和MATE2-K的抑制劑。

Larotrectinib對CYP受質的作用：在具有臨床相關性的濃度下，larotrectinib並不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制劑或誘導劑。

12 臨床試驗資料

VITRAKVI的療效曾在患有無法切除或轉移性實體腫瘤的兒童與成年病人中進行評估；這些病人帶有NTRK基因融合，且納入三項多中心、開放性、單組臨床試驗的其中一項：試驗LOXO-TRK-14001 (NCT02122913)、SCOUT (NCT02637687)和NAVIGATE (NCT02576431)。所有病人都必須在為其疾病接受全身性療法(如果有)後惡化，或者因局部晚期疾病而需要接受會產生重大併發症的手術。成年病人接受VITRAKVI 100 mg每天口服兩次的治療，而兒童病人(18歲或更年輕)則接受VITRAKVI 100 mg/m²每天口服兩次、最高劑量為100 mg的治療，直到發生無法接受的毒性或疾病惡化為止。陽性NTRK基因融合狀態的鑑定，係於當地實驗室利用次世代定序(NGS)或螢光原位雜合(FISH)作前瞻性測定。NTRK基因融合，在三名有紀錄顯示以FISH確認存在ETV6轉位的嬰兒纖維肉瘤病人中，係由推定而得。主要療效結果指標是整體反應率(ORR)和反應持續時間(DOR)，由盲性獨立審查委員會(BIRC)根據RECIST v1.1判定。

療效評估是以三項臨床試驗中最初納入且帶有NTRK基因融合的55名實體腫瘤病人為準。基期特性為：中位數年齡45歲(範圍：4個月到76歲)；22% < 18歲，且78% ≥ 18歲；53%男性；67%白人；7%西班牙裔/拉丁裔，4%亞洲人，4%黑人；且ECOG體能狀態(PS) 0 - 1 (93%)或2 (7%)。82%病人患有轉移性腫瘤(包括腦轉移的病人)，18%患有局部晚期、無法切除的腫瘤。百分之九十八的病人先前曾為其癌症接受過治療，包括手術、放射治療或全身性治療。其中，有82% (n = 45)先前曾接受全身性治療且先前接受的全身性療程項目中位數為兩項，而有35% (n = 19)先前曾接受三項以上的全身性療程。最常見的癌症為唾液腺腫瘤(22%)、軟組織肉瘤(20%)、嬰兒纖維肉瘤(13%)，以及甲狀腺癌(9%)。共有50名病人帶有由NGS偵測的NTRK基因融合，而有5名病人帶有由FISH偵測的NTRK基因融合。

療效結果已摘要於下方表5、6與7。

表5 帶有NTRK基因融合之實體腫瘤病人的療效結果

療效參數	VITRAKVI N = 55
整體反應率(95%信賴區間)	75% (61%, 85%)
完全反應率	25%*
部分反應率*	49%
反應持續時間** (DOR)	N = 41
DOR中位數	32.9** (14.8, NE***)
範圍(月)	1.6+, 50.6+
觀察DOR > 12個月的百分比	63%

觀察DOR > 24個月的百分比

49%

+ 代表反應持續存在。

* 5% 呈現病理完全反應。接受手術切除的病人，其術後病理評估顯示沒有存活的腫瘤細胞且組織邊緣癌細胞陰性(negative margins)為病理完全反應，前提是不存在其他疾病部位

**Kaplan-Meier 估計

***NE: 無法評估

表6 依腫瘤類型區分的療效結果

腫瘤類型	病人 (N = 55)	ORR		DOR	
		%	95% CI	範圍(月)	
唾液腺	12	83%	(52%, 98%)	7.7, 44.7+	
軟組織肉瘤	11	91%	(59%, 100%)	3.6+, 50.6+,	
嬰兒纖維肉瘤	7	100%	(59%, 100%)	1.6+, 28.6+	
甲狀腺	5	100%	(48%, 100%)	3.7, 32.9	
肺	4	75%	(19%, 99%)	8.2, 36.8+	
黑色素瘤	4	50%	NA	1.9+, 23.2+*	
結腸	4	25%	NA	5.6*	
腸胃道間質腫瘤	3	100%	(29%, 100%)	9.5, 31.1+	
膽管癌	2	SD、NE	NA	NA	
附錄	1	SD	NA	NA	
乳房	1	PD	NA	NA	
胰臟	1	SD	NA	NA	

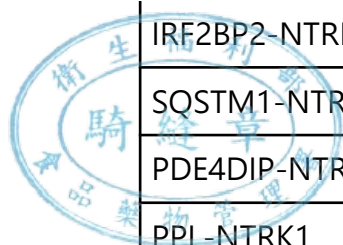
NA = 因人數少或缺乏反應而不適用；CR = 完全反應；PR = 部分反應；NE = 無法評估；SD = 穩定疾病；PD = 惡化疾病。

+ 代表反應持續存在。

* 在資料截斷點時的觀察數值，並非範圍。

表7 依NTRK融合夥伴區分的療效結果

NTRK夥伴*	病人 (N = 55)	ORR		DOR	
		%	95% CI	範圍 (月)	
ETV6-NTRK3	25	84%	(64%, 96%)	3.7, 44.7+	
TPM3-NTRK1	9	56%	(21%, 86%)	3.7, 27.5+	
LMNA-NTRK1	5	40%	NA	5.6, 50.6+	
推定ETV6-NTRK3	3	100%	(29%, 100%)	1.6+, 28.6+**	



IRF2BP2-NTRK1	2	CR、PR	NA	3.7, 36.8+
SOSTM1-NTRK1	2	pCR、PR	NA	9.9, 12.9+
PDE4DIP-NTRK1	1	PR	NA	3.6+ ***
PPL-NTRK1	1	CR	NA	28.2+ ***
STRN-NTRK2	1	PR	NA	5.6 ***
TPM4-NTRK3	1	pCR	NA	25.6***
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 = 完全反應；PR = 部分反應；pCR = 病理完全反應；NE = 無法評估；SD = 穩定疾病；NA = 不適用；NR = Not reached。

+ 代表反應持續存在。

* 主要分析集(N=55)內找到的融合夥伴，可能未代表所有潛在的融合夥伴。

** 有一名罹患無法切除之嬰兒纖維肉瘤、達成部分反應後接受切除，且在資料截斷點時維持無疾病狀態的兒童病人，其反應持續時間設限在手術當時。

*** 在資料截斷點時的觀察數值，並非範圍。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

膠囊：塑膠瓶裝(每瓶裝有56顆膠囊)。

25 mg：硬質明膠不透明白色2號膠囊，膠囊本體有呈十字交叉的藍色字樣「BAYER」和「25 mg」。

100 mg：硬質明膠不透明白色0號膠囊，膠囊本體有呈十字交叉的藍色字樣「BAYER」和「100 mg」。

口服溶液(兩瓶裝，每瓶含50 mL)：

20mg/mL；無色至黃色或橘色或紅色或棕色溶液，兩瓶裝，每瓶含有 50 mL。

13.2 效期

請見外盒

13.3 儲存條件

塑膠瓶裝膠囊儲存溫度為25°C以下。

口服溶液冷藏於2°C至8°C。請勿冷凍。

114.06.06

15 其他

TW07

製造廠

PENN PHARMACEUTICAL
SERVICES LIMITED

Orion Corporation

UNITS 23-24, TAFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE,
TREDEGAR GWENT NP22 3AA, U.K.

Joensuunkatu 7, Salo 24100, Finland

藥商

台灣拜耳股份有限公司

台北市信義區信義路5段7號53樓