

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid
VITRAKVI 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab larotrektiniibisulfaati koguses, mis on ekvivalentne 25 mg larotrektiniibiga.

VITRAKVI 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab larotrektiniibisulfaati koguses, mis on ekvivalentne 100 mg larotrektiniibiga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel, suurusega 2 (pikkus 18 mm ja läbimõõt 6 mm), kapslil on sinisega trükitud BAYER'i logo ja tekst „LARO 25 mg“.

VITRAKVI 100 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu želatiinist kõvakapsel, suurusega 0 (pikkus 22 mm ja läbimõõt 7 mm), kapslile on sinisega trükitud BAYER'i logo ja tekst „LARO 100 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

VITRAKVI monoteeraapia on näidustatud soliidtuumoritega täiskasvanutele ja lastele, kelle tuumoril on neurotroofse türosiinireseptori kinaasi (*neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*) geenifusioon ja

- kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või võib kirurgilise resektsiooni tagajärjel tõenäoliselt lõppeda raskete tüsistustega ja
- mille korral rahuldavad ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VITRAKVI'ga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne VITRAKVI'ga ravi alustamist tuleb valideeritud analüüsi abil tuumoriproovis kindlaks teha *NTRK* geenifusiooni olemasolu.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanutel on 100 mg larotrektiniibi kaks korda ööpäevas, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Lapsed

Lastel tuleb annuse määramisel võtta aluseks kehapindala. Larotrektiniibi soovitatav annus lastele on 100 mg/m² kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 100 mg annuse kohta, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäänud annus

Annuse võtmise unustamisel ei tohi patsient unustatud annuse korvamiseks võtta korraga kahekordset annust. Patsiendid peavad võtma järgmise annuse järgmisel ettenähtud ajal. Kui patsient pärast annuse võtmist oksendab, ei tohi ta väljaoksendatud annuse korvamiseks lisaannust võtta.

Annuse kohandamine

Kõigi 2. astme kõrvaltoimete korral võib olla asjakohane sama annusega jätkamine, kuid soovitatav on patsiente hoolikalt jälgida veendumaks, et toksilisus ei süvene. 2. astme ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisega patsiente tuleb pärast 2. astme toksilisuse tuvastamist kuni kõrvaltoime taandumiseni jälgida iganädalaste või iga kahe nädala järel tehtavate laboratoorsete sarihindamiste abil, et teha kindlaks, kas on vaja manustamine katkestada või annust vähendada.

3. või 4. astme kõrvaltoimete esinemine:

- VITRAKVI manustamine tuleb katkestada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb ravielsele tasemele või 1. astmele. Kui taandumine toimub 4 nädala jooksul, jätkake järgmise taseme muudetud annusega;
- VITRAKVI manustamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul.

Soovitused VITRAKVI annuse muutmiseks kõrvaltoimete esinemisel on toodud tabelis 1.

Tabel 1. VITRAKVI annuse kohandamine kõrvaltoimete esinemise korral

Annuse muutmine	Täiskasvanud ja lapsed kehapindalaga vähemalt 1,0 m²	Lapsed kehapindalaga alla 1,0 m²
Esimene	75 mg kaks korda ööpäevas	75 mg/m ² kaks korda ööpäevas
Teine	50 mg kaks korda ööpäevas	50 mg/m ² kaks korda ööpäevas
Kolmas	100 mg üks kord ööpäevas	25 mg/m ² kaks korda ööpäevas ^a

^a Lapsed, kellele on määratud annuseks 25 mg/m² kaks korda ööpäevas, peavad saama sama annuse ka siis, kui nende kehapindala on ravi ajal muutunud suuremaks kui 1,0 m². Annuse kolmanda muutmise korral on maksimaalseks annuseks 25 mg kaks korda ööpäevas.

VITRAKVI'ga ravi tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kes ei talu VITRAKVI't ka pärast kolme annuse muutmist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Mööduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel tuleb VITRAKVI algannust vähendada 50% võrra. Kerge (Child-Pugh klass A) maksakahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Koosmanustamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Kui on vajalik tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine, tuleb VITRAKVI annust vähendada 50% võrra. Kui inhibiitori viimasest manustamisest on möödunud 3...5 eliminatsiooni poolväärtusaega, tuleb jätkata VITRAKVI annusega, mida võeti enne CYP3A4 inhibiitori manustamise alustamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

VITRAKVI on suukaudseks manustamiseks.

VITRAKVI on saadaval kapslite või suukaudse lahusena, millel on võrdväärne biosaadavus ja neid võib kasutada vaheldumisi.

Patsiendile tuleb soovitada kapsel alla neelata koos klaasitäie veega. Kibeda maitse tõttu ei tohi kapslit avada, närida ega purustada.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma, kuid mitte koos greibi või greibimahlaga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate tuumoritüüpide korral

VITRAKVI efektiivsust on uuritud võrdlusravita uuringutes, kuhu oli kaasatud suhteliselt vähe patsiente, kelle tuumoril oli *NTRK* geenifusioon. VITRAKVI näitas kasulikku toimet üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse osas piiratud arvu tuumoritüüpide puhul. Sõltuvalt tuumori tüübist, kuid samas ka patsiendil esinevatest teistest geneetilistest muutustest, võib ravimi kasulik toime olla erineva ulatusega (vt lõik 5.1). Seetõttu võib VITRAKVI't kasutada vaid juhul, kui puuduvad tõestatud kliinilise kasulikkusega ravivõimalused või juhul kui need ravivõimalused on ammendunud (st puuduvad rahuldavad ravivõimalused).

Neuroloogilised reaktsioonid

Larotrektiniibi saavatel patsientidel teatati neuroloogilistest reaktsioonidest, mille hulka kuulusid peeringlus, kõnnakuhäired ja paresteesia (vt lõik 4.8). Enamik neuroloogilistest reaktsioonidest avaldusid esmakordselt esimese kolme ravikuu jooksul. Olenevalt nende sümptomite raskusest ja püsimisest tuleb kaaluda VITRAKVI manustamise katkestamist või lõpetamist või annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Larotrektiniibi saavatel patsientidel teatati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest ilmnisid esimese kolme ravikuu jooksul.

Maksafunktsiooni (sh ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust) tuleb hinnata enne esimest annuse manustamist ja igakuiselt esimese kolme ravikuu jooksul ning seejärel perioodiliselt kogu ravi ajal; analüüse tuleb

teha sagedamini patsientidel, kellel tekib transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Olenevalt raskusastmest tuleb VITRAKVI manustamine katkestada või jäädavalt lõpetada. Kui ravi katkestatakse tuleb ravi jätkamisel VITRAKVI annust muuta (vt lõik 4.2).

Koosmanustamine CYP3A4/P-gp indutseerijatega

VITRAKVI koosmanustamist tugevate või mõõdukate CYP3A4/P-gp indutseerijatega tuleb vältida, kuna see võib väheneda larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel

Fertiilses eas naised peavad VITRAKVI võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Fertiilses eas meestele, kelle fertiilses eas partner ei ole rase, tuleb soovitada väga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ainete toime larotrektiniibile

CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitorite toime larotrektiniibile

Larotrektiniib on tsütokroom P450 (CYP) 3A, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. VITRAKVI manustamine koos tugevate CYP3A inhibiitorite, P-gp ja BCRP inhibiitoritega (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool või greipfruit) võib suurendada larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2). Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor ning P-gp ja BCRP inhibiitor) 200 mg annusega (üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) suurendas larotrektiniibi C_{max} -i 2,8 korda ja AUC-d 4,3 korda.

Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine rifampitsiini (P-gp ja BCRP inhibiitor) ühekordse 600 mg annusega suurendas larotrektiniibi C_{max} -i 1,8 korda ja AUC-d 1,7 korda.

CYP3A ja P-gp indutseerijate toime larotrektiniibile

VITRAKVI koosmanustamine tugevate või mõõdukate CYP3A ja P-gp indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin või naistepuna ürt) võib vähendada larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni, mistõttu tuleb sellist koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4). Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine rifampitsiini (tugev CYP3A4 ja P-gp indutseerija) 600 mg annusega (kaks korda ööpäevas 11 päeva jooksul) vähendas larotrektiniibi C_{max} -i 71% ja AUC-d 81%. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka indutseerija toime kohta, kuid eeldatavalt vähendab see samuti larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni.

Larotrektiniibi toime teistele ainetele

Larotrektiniibi toime CYP3A substraatidele

Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI (100 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul) koosmanustamine suurendas suukaudselt manustatava midasolaami C_{max} -i ja AUC-d 1,7 korda, võrrelduna midasolaami monoterapiaga. See viitab, et larotrektiniib on nõrk CYP3A inhibiitor.

VITRAKVI't võtvatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraatide (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus või takroliimus) samaaegsel kasutamisel. Kui VITRAKVI't võtvatel patsientidel on vaja samaaegselt kasutada kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraate, võib kõrvaltoimete tõttu olla vajalik CYP3A substraatide annust vähendada.

Larotrektiniibi toime CYP2B6 substraatidele

In vitro uuringud näitavad, et larotrektiniib indutseerib CYP2B6. Larotrektiniibi koosmanustamine CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Larotrektiniibi toime muude transporterite substraatidele

In vitro uuringute andmetel on larotrektiniib OATP1B1 inhibiitor. Koostoimeid OATP1B1 substraatidega ei ole kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu ei saa välistada, et larotrektiniibi koosmanustamine OATP1B1 substraatidega (nt valsartaan, statiinid) võib suurendada nende ekspositsiooni.

Larotrektiniibi toime PXR poolt reguleeritud ensüümide substraatidele

In vitro uuringute andmeil on larotrektiniib PXR poolt reguleeritud ensüümide (nt CYP2C perekond ja UGT) nõrk indutseerija. Larotrektiniibi koosmanustamine CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatidega (nt repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Hetkel ei ole teada, kas larotrektiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu tuleb süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada lisaks ka barjäärimeetodi kasutamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Tulenevalt larotrektiniibi toimemehhanismist ei saa välistada lootekahjustuste tekkimist rasedatel. Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi alustamist VITRAKVI'ga. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna hetkel ei ole teada, kas larotrektiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, tuleb süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada lisaks ka barjäärimeetodi kasutamist. Fertiilses eas meestele, kelle fertiilses eas partner ei ole rase, tuleb soovitada väga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Larotrektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on soovitatav VITRAKVI kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas larotrektiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb katkestada VITRAKVI'ga ravimise ajaks ja 3 päevaks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Larotrektiniibi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes olulisi toimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VITRAKVI mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Larotrektiniibi saavatel patsientidel on esimese kolme ravikuu jooksul teatatud pearinglusest ja väsimusest (enamasti 1. ja 2. aste), mis võib sellel ajaperioodil mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nad on piisavalt kindlad, et VITRAKVI'ga ravimine sellist kahjulikku mõju ei avalda (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad VITRAKVI kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid esinemissageduse vähenemise järjekorras ALAT-i aktiivsuse suurenemine (32%), väsimus (30%), kõhukinnisus (29%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (27%), pearinglus (26%), oksendamine (23%), aneemia (23%) ja iiveldus (22%). Enamik kõrvaltoimetest oli 1. või 2. raskusastmega. 4. astme kõrvaltoimena teatati neutrofiilide arvu vähenemisest (1%), ALAT-i aktiivsuse suurenemisest (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest ($< 1\%$). 3. astme kõrvaltoimena teatati järgmisi kõrvaltoimeid: aneemia, kehakaalu suurenemine, väsimus, pearinglus, paresteesia, lihaskrampid, iiveldus, müalgia, kõnnakuhäired, oksendamine ja leukotsüütide arvu vähenemine. Kõik teatatud 3. astme kõrvaltoimed esinesid vähem kui 5% patsientidest, v.a aneemia (8%).

Viiel protsendil patsientidest lõpetati jäädavalt ravi VITRAKVI'ga, kuna neil tekkisid ravi ajal (mis tahes põhjusel) kõrvaltoimed (ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, sapijuha adenokartsinoom, kõnnakuhäired, soole perforatsioon, kollatõbi, pahaloomulise kasvaja progresseerumine, neutrofiilide arvu vähenemine, peensoole obstruktsioon, seljaaju kompressioon ja viirusinfektsioon – igähte üks juht). Enamik kõrvaltoimetest, mille tagajärjel tuli annust vähendada, ilmnesid esimese kolme ravikuu jooksul.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

VITRAKVI ohutust hinnati 196-l TRK fusiooniga seotud vähiga patsiendil ühes kolmest järgmisest käimasolevast kliinilisest uuringust: uuringud 1, 2 (NAVIGATE) ja uuring 3 (SCOUT). Ohutuspopulatsiooni kuulunud patsientide mediaanvanus oli 37,5 aastat (vahemik 0,1...84 aastat), 37% patsientidest olid lapsed. Ravi mediaankestus kogu ohutuspopulatsioonis ($n = 196$) oli 9,3 kuud (vahemik 0,10...51,6 kuud).

VITRAKVI'ga ravitud patsientidel ($n = 196$) teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2 ja tabelis 3.

Kõrvaltoimed on rühmitatud organsüsteemi klasside järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. VITRAKVI soovitatava annusega ravi saanud TRK fusiooniga seotud vähiga patsientidel (kogu ohutuspopulatsioon, n = 196) teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõik raskusastmed	3. ja 4. raskusaste
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	
	Sage		aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia) ^a
	Aeg-ajalt		leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	pearinglus	
	Sage	kõnnakuhäired, paresteesia	pearinglus, paresteesia
	Aeg-ajalt		kõnnakuhäired
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	
	Sage	düsgeusia ^b	
	Aeg-ajalt		iiveldus, oksendamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	müalgia	
	Sage	lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	väsimus	
	Sage		väsimus
Uuringud	Väga sage	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	
	Sage	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , ASAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)

^a Teatati 4. astme reaktsioonidest.

^b Kõrvaltoime düsgeusia hõlmab eelistermineid „düsgeusia“ ja „maitsetundlikkuse häired“.

Tabel 3. VITRAKVI soovitatava annusega ravi saanud TRK fusiooniga seotud vähiga pediaatrilistel patsientidel teatatud kõrvaltoimed (n = 73), kõik raskusastmed

Organ-süsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed (n = 29)^a	Lapsed (n = 30)^b	Noorukid (n = 14)^c	Pediaatrilised patsiendid (n = 73)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)
Närvisüsteemi häired	Väga sage			pearinglus	
	Sage		pearinglus, paresteesia, kõnnakuhäired	paresteesia	pearinglus, paresteesia, kõnnakuhäired
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	iiveldus, oksendamine	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine
	Sage		düsgeusia	kõhukinnisus	düsgeusia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage		müalgia, lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	väsimus	väsimus	väsimus	väsimus
Uuringud	Väga sage	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
	Sage		kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	

^a Imikud/väikelapsed (vanuses 28 päeva...23 kuud): teatati kahest 4. astme neutrofiilide arvu vähenemisest (neutropeenia). 3. astme reaktsioonidena esines seitse neutrofiilide arvu vähenemise juhtu (neutropeenia), kolm aneemia juhtu, kolm kehakaalu suurenemise (ebanormaalse kaalutõusu) juhtu ning üks ALAT-i aktiivsuse suurenemise juht ja üks oksendamise juht.

^b Lapsed (vanuses 2...11 aastat): 4. astme reaktsioonidest ei teatatud. 3. astme reaktsioonidena esines kolm neutrofiilide arvu vähenemise (neutropeenia) juhtu ning paresteesiat ja müalgiat (kumbagi üks juht).

^c Noorukid (vanuses 12 kuni < 18 aastat): 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest ei teatatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neuroloogilised reaktsioonid

Ohutuse üldandmebaasi kohaselt (n = 196) olid neuroloogilised reaktsioonid maksimaalselt 3. raskusastmega ning neid täheldati viiel (3%) patsiendil. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid muu hulgas pearinglus (kaks patsienti; 1%), paresteesia (kaks patsienti; 1%) ja kõnnakuhäired (üks patsient; < 1%). Üldised esinemissagedused olid: pearinglus 26%, paresteesia 8% ja kõnnakuhäired 4%. Neuroloogilised reaktsioonid, mille tõttu tuli annust muuta, olid muu hulgas pearinglus (2%), paresteesia (1%) ja kõnnakuhäired (< 1%). Üks patsient katkestas 3. raskusastme kõnnakuhäirete tõttu ravi jäädavalt. Kõigil juhtudel, peale ühe, said patsiendid, kellel ilmnes tuumorivastane toime ja kellel oli vaja annust vähendada, jätkata ravi vähendatud annusega ja/või manustamissagedusega (vt lõik 4.4).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Ohutuse üldandmebaasi kohaselt (n = 196) olid transaminaaside aktiivsuse suurenemise juhud maksimaalselt 4. raskusastmega: ALAT-i aktiivsuse suurenemine kahel patsiendil (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine ühel patsiendil (< 1%). 3. raskusastmega ALAT-i ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist esines vastavalt neljal patsiendil (2%) ja kahel patsiendil (1%). Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemise 3. raskusastme juhtusid olid mööduvad, ilmnedes ravi esimesel või teisel kuul ja leevenedes 1. astmeni 3. kuni 4. kuul. 2. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist täheldati vastavalt kümnel patsiendil (5%) ja kaheksal patsiendil (4%). 1. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist täheldati vastavalt 47 patsiendil (24%) ja 41 patsiendil (21%). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtusid, mille tagajärjel oli vaja annust muuta, esines vastavalt kümnel patsiendil (5%) ja kaheksal patsiendil (4%) (vt lõik 4.4). Mitte ükski patsient ei pidanud lõpetama ravi jäädavalt 3. kuni 4. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed

196-st VITRAKVI'ga ravitud patsiendist olid 73 (37%) vanuses 28 päeva kuni 18 aastat. Neist 73 patsiendist olid 40% vanuses 28 päeva kuni < 2 aastat (n = 29), 41% vanuses 2 aastat kuni < 12 aastat (n = 30) ja 19% vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat (n = 14). Ohutusprofiilid lastel (< 18 aastat) ja täiskasvanutel langesid kokku teatatud kõrvaltoimete tüüpide osas. Enamik kõrvaltoimeid oli 1. või 2. raskusastmega (vt tabel 3) ja need taandusid ilma VITRAKVI annust muutmata või ravi lõpetamata. Võrrelduna täiskasvanutega esines lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: oksendamine (38% versus 15% täiskasvanutel), leukotsüütide arvu vähenemine (16% versus 11% täiskasvanutel), neutrofiilide arvu vähenemine (27% versus 7% täiskasvanutel) ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (12% versus 4% täiskasvanutel).

Eakad

Kogu ohutuspopulatsiooni kuulunud 196-st VITRAKVI'ga ravitud patsiendist olid 35 patsienti (18%) 65-aastased või vanemad ja kümme patsienti (5%) 75-aastased või vanemad. Ohutusprofiil eakatel (\geq 65 aastat) langeb kokku noorematel patsientidel täheldatuga. 65-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati kõrvaltoimena sagedamini kõnnakuhäireid (11% versus 5% kõigil täiskasvanutel).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

VITRAKVI üleannustamise kogemused on piiratud ja vastavad sümptomid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral peavad arstid järgima üldisi toetavaid meetmeid ja rakendama sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE53.

Toimemehhanism

Larotrektiniib on adenosiintrifosfaadiga (ATP) konkureeriv ja selektiivne tropomüosiinireseptori kinaasi (TRK) inhibiitor, mille väljatöötamisel lähtuti eesmärgist vältida toimet sihtmärgiks mitte olevatele kinaasidele. Larotrektiniib on suunatud TRK valkude perekonnale, sh TRKA, TRKB ja TRKC, mida kodeerivad vastavalt *NTRK1*-, *NTRK2*- ja *NTRK3*-geenid. Puhastatud ensüümide paneelanalüüsid inhibeeris larotrektiniib valke TRKA, TRKB ja TRKC; IC_{50} väärtused olid vahemikus 5...11 nM. Toimet teiste kinaaside aktiivsusele täheldati 100 korda kõrgemate kontsentratsioonide juures. *In vitro* ja *in vivo* kasvajakomudelitel ilmnis larotrektiniibi tuumorivastane toime rakkudes, milles oli geenifusioonist, valku reguleeriva domeeni deletsioonist või TRK valgu üleekspressioonist põhjustatud konstitutiivne TRK valgu aktivatsioon.

Inimese geenide *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* kromosoomide ümberkorraldustest tingitud raamisensu geenifusioon toob kaasa onkogeensete TRK liitvalkude moodustumise. Selle tagajärjel tekkinud uued kimäärised onkogeensed valgud ekspresseeruvad ebanormaalselt, käivitades kinaasi konstitutiivse toime. Seetõttu aktiveeruvad allavoolu asuvad raku signaalirajad, mis on seotud rakkude proliferatsiooniga ja ellujäämisega, põhjustades TRK fusiooniga seotud vähi.

TRK inhibiitorite kasutamise järgselt on täheldatud progresseerunud haigusega kaasnevaid omandatud resistentsusmutatsioone. TRKA kinaasidomeeni punktmutatsioonidega rakuliinides, sh kliiniliselt tuvastatud omandatud resistentsusmutatsiooni G595R korral, oli larotrektiniibi toime minimaalne. Kliiniliselt tuvastatud, larotrektiniibi suhtes omandatud resistentsusega TRKC kinaasidomeeni punktmutatsioonide hulka kuuluvad muu hulgas G623R, G696A ja F617L.

Larotrektiniibi primaarse resistentsuse molekulaarsed tekkepõhjused ei ole teada. Seetõttu ei ole teada, kas *NTRK* geenifusioonile lisaks kaasuv onkogeen mõjutab TRK inhibeerimise efektiivsust. Teiste samaaegsete genoomsete muutuste mõju larotrektiniibi efektiivsusele on toodud allpool (vt lõik "Kliiniline efektiivsus").

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

36-l uuringus osalenud tervel täiskasvanul, kes said VITRAKVI't ühekordses annuses (100 mg...900 mg), ei pikenenud QT-intervall kliiniliselt olulisel määral.

200 mg annuse tippkontsentratsioon (C_{max}) sarnaneb larotrektiniibi annuse 100 mg kaks korda ööpäevas püsikontsentratsiooni korral täheldatule. VITRAKVI kasutamisel täheldati QTcF-intervalli lühenemist, kusjuures maksimaalne keskmine toime avaldus 3...24 tundi pärast C_{max} -i saabumist ning QTcF-intervalli geomeetriline keskmine vähenemine oli võrreldes ravieelsete näitajatega -13,2 ms (vahemikus -10...-15,6 ms). Selle leiu kliiniline olulisus ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ülevaade uuringutest

VITRAKVI efektiivsust ja ohutust uuriti kolmes mitmekeskses, avatud, ühe ravirühmaga kliinilises uuringus vähki põdevatel täiskasvanutel ja lastel (tabel 4). Uuringud on veel pooleli. Uuringus 1 ja uuringus 3 (SCOUT) lubati osaleda dokumenteeritud ja dokumenteerimata *NTRK* geenifusiooniga patsientidel. Uuringusse 2 (NAVIGATE) kaasatud patsientidel pidi olema TRK fusiooniga seotud vähk. Efektiivsuse koondanalüüsi esmane andmekogum saadi kolme uuringusse kaasatud 164 TRK fusiooniga seotud vähiga patsiendilt, kellel oli mõõdetav haiguskolle hinnatuna RECIST versiooni 1.1 järgi, KNS-iga mitteseotud primaarne tuumor ja kes alates 2019. aasta juulist olid saanud vähemalt ühe annuse larotrekiniibi. Need patsiendid pidid olema varem saanud oma tuumori tüübile ja staadiumile vastavat standardravi või oleksid uuringuarsti hinnangul vajanud kaugelearenenud haiguskolle tõttu radikaalset kirurgilist ravi (nt jäseme amputeerimine, reseksioon näopiirkonnas või paralüüsi põhjustav protseduur) või ei oleks tõenäoliselt talunud olemasolevaid standardraviseid või ei oleks saanud nendest kliinilistelt olulist kasu. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate, ORR*) ja ravivastuse kestus (*duration of response, DOR*) pimendatud sõltumatu hindamiskomitee (*blinded independent review committee, BIRC*) hinnangu kohaselt.

Lisaks raviti uuringus 2 (NAVIGATE) ja uuringus 3 (SCOUT) 24 primaarse KNS-i tuumoriga patsienti, kelle ravieelne haiguskolle oli mõõdetav. Kõik primaarsete KNS-i tuumoritega patsiendid olid varem saanud vähivastast ravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi ja/või varasem süsteemne ravi). Tuumori ravivastust hindas uuringuarst RANO või RECIST vers 1.1 kriteeriumite alusel.

NTRK geenifusioonide tuvastamiseks kasutati järgmisi molekulaaranalüüsi meetodeid: järgmise põlvkonna sekveneerimine (*next generation sequencing, NGS*), mida kasutati 166 patsiendil; pöördtranskriptsioon-polümeraasi ahelreaktsioon (*reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR*), mida kasutati üheksal patsiendil, fluorestsents *in situ* hübridisatsioon (*fluorescence in situ hybridization, FISH*), mida kasutati 12 patsiendil, ja Nanostring, mida kasutati ühel patsiendil. Neid analüüse viiakse rutiinselt läbi sertifitseeritud laborites.

Tabel 4. Kliinilised uuringud, mille andmeid kasutati soliid- ja primaarsete KNS-i tuumorite efektiivsusanalüüsis

Uuringu nimi, ülesehitus ja patsiendirühmad	Annus ja ravimvorm	Efektiivsusanalüüsi kaasatud tuumoritüübid	n
<p>Uuring 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • I faasi avatud, sobiva annuse leidmisega, laiendatud faasiga uuring. Laiendamise faasi kaasamiseks oli nõutav <i>NTRK</i> geenifusiooniga tuumori olemasolu • Kaugelearenenud soliidtuumoriga, <i>NTRK</i> geenifusiooniga täiskasvanud patsiendid (≥ 18-aastased) 	Annused kuni 200 mg üks või kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Kilpnäärme (n = 4) Süljenäärme (n = 3) GIST (n = 2) ^a Pehme kudedesarkoom (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Teadmata primaarse paikmega (n = 1)	13
<p>Uuring 2 NAVIGATE NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • II faasi rahvusvaheline, avatud, kasvaja geenimutatsioonipõhine (<i>basket</i>-tüüpi) uuring • Kaugelearenenud soliidtuumoriga, <i>NTRK</i> geenifusiooniga täiskasvanud ja lapsed (≥ 12-aastased) 	100 mg kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Kilpnäärme (n = 23) ^b Süljenäärme (n = 18) Pehme kudedesarkoom (n = 16) NSCLC (n = 11) ^{b, c} Kolorektaalne (n = 8) Primaarne KNS-i (n = 7) Melanoom (n = 6) Mittesekretoorne rinnanäärme (n = 3) Sekretoorne rinnanäärme (n = 2) GIST (n = 2) ^a Sapiteede (n = 2) Pankrease (n = 2) SCLC (n = 1) ^{b, d} Pimesoole (n = 1) Luusarkoom (n = 1) Maksa ^e (n = 1) Eesnäärme (n = 1)	105
<p>Uuring 3 SCOUT NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • I/II faasi rahvusvaheline, avatud, sobiva annuse leidmisega, laiendatud faasiga uuring. II faasi laienduskohorti kaasamiseks oli nõutav <i>NTRK</i> geenifusiooniga kaugelearenenud soliidtuumor, sh lokaalselt kaugelearenenud infantiline fibrosarkoom • Lapsed vanuses ≥ 1 kuu kuni 21 aastat, kellel oli kaugelearenenud vähk või primaarne KNS-i tuumor 	Annused kuni 100 mg/m ² kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Infantiilne fibrosarkoom (n = 32) Pehme kudedesarkoom (n = 18) Primaarne KNS-i (n = 17) Luusarkoom (n = 1) Kaasasündinud mesoblastne nefroom (n = 1) Melanoom (n = 1)	70
Patsientide koguarv (n)*			188

* Hõlmab 164 patsienti, kelle tuumori ravivastust hindas sõltumatu hindamiskomitee (IRC) ja 24 primaarse KNS-i tuumoriga (sh astrotsütoom, glioblastoom, glioom, glioneuronaalsed tuumorid, neuronaalsed ja segatüüpi neuronaalsed-gliaalsed tuumorid ning primitiivne neuroektodermaalne tuumor) patsienti, kelle tuumori ravivastust hindas uuringuarst.

^a GIST: gastrointestinaalne stromaaltuumor

^b Kuuel NSCLC-ga, neljal kilpnäärmevähiga, kahel melanoomiga, ühel SCLC-ga ja ühel mittesekretoorse rinnanäärmevähiga patsiendil täheldati aju metastaase.

^c NSCLC (*non-small cell lung cancer*): mitteväikerakk-kopsuvähk

^d SCLC (*small cell lung cancer*): väikerakk-kopsuvähk

^e hepatotsellulaarne kartsinoom

Koondanalüüsi hõlmatud 164 soliidtuumoriga (*NTRK* geenifusiooniga) patsientide uuringueelsed üldandmed olid järgmised: mediaanvanus 42 aastat (vahemik 0,1...84 aastat); 34% < 18-aastased ja 66% ≥ 18-aastased; 77% valgenahalised; 49% meessoost; ECOG sooritusvõime skoor 0...1 (86%), 2 (12%) või 3 (2%). 94% patsientidest olid varem saanud vähiravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi või süsteemne ravi). Neist 77% olid varem saanud süsteemset ravi (ravikordade mediaanarv oli 1). 22% kõigist patsientidest ei olnud varem süsteemset ravi saanud. Nende 164 patsiendi seas olid kõige sagedamini esindatud tuumoritüübid pehmete kudede sarkoom (22%), infantiilne fibrosarkoom (20%), kilpnäärmevähk (16%), süljenäärme tuumor (13%) ja kopsuvähk (8%).

Primaarse KNS-i tuumoriga (*NTRK* geenifusiooniga) 24 patsiendi (kelle tuumori ravivastust hindas uuringuarst) uuringueelsed üldandmed olid järgmised: mediaanvanus 8 aastat (vahemik 1,3...79 aastat); 20 patsienti olid < 18-aastased ja 4 patsienti olid ≥ 18-aastased; 19 patsienti olid valgenahalised; 11 patsienti olid meessoost; ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (22 patsienti) või 2 (1 patsient). Kõik patsiendid olid varem saanud vähiravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi või süsteemne ravi). Varasemate süsteemsete ravikordade mediaanarv oli 1.

Efektiivsuse tulemusnäitajad

Efektiivsuse koondtulemusnäitajad üldise ravivastuse määra, ravivastuse kestuse ja esmase ravivastuseni kulunud aja kohta esmases analüüsipopulatsioonis (n = 164) ja hiljem uuringusse lisandunud primaarsete KNS-i tuumorite korral (n = 24), mis kokku moodustasid koondpopulatsiooni (n = 188), on esitatud tabelites 5 ja 6.

Tabel 5. Efektiivsuse koondtulemusnäitajad soliidtuumorite korral (primaarsete KNS-i tuumoritega ja ilma)

Efektiivsuse parameeter	Soliidtuumorite analüüs (v.a primaarsed KNS-i tuumorid) (n = 164)^a	Soliidtuumorite analüüs (sh primaarsed KNS-i tuumorid) (n = 188)^{a, b}
Üldine ravivastuse määr (<i>overall response rate, ORR</i>) % (n) [95% CI]	73% (119) [65; 79]	66% (124) [59; 73]
Täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>)	19% (31)	18% (33)
Patoloogiline täielik ravivastus ^c	5% (8)	4% (8)
Osaline ravivastus (<i>partial response, PR</i>)	49% (80)	44% (83) ^d
Aeg esmase ravivastuseni (mediaan, kuud) [vahemik]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Ravivastuse kestus (mediaan, kuud) [vahemik]	NR [0,0+; 50,6+]	NR [0,0+; 50,6+]
Patsientide hulk (%), kelle ravivastus kestis ≥ 12 kuud	76%	74%
Patsientide hulk (%), kelle ravivastus kestis ≥ 24 kuud	67%	65%

NR: ei ole saavutatud (*not reached*)

+ tähistab uuringu jätkumist

^a Sõltumatu hindamiskomitee analüüs RECIST v1.1 kriteeriumite järgi soliidtuumorite, v.a primaarsed KNS-i tuumorid (164 patsienti), kohta.

^b Uuringuarsti hinnang RANO või RECIST v1.1 kriteeriumite järgi primaarsete KNS-i tuumorite (24 patsienti) kohta.

^c Patoloogiline täielik ravivastus oli ravivastus, mille saavutasid patsiendid, kes said ravi larotrekiniibiga, misjärel neile teostati kasvaja kirurgiline resektsioon, mille postoperatiivse patoloogilise uuringu käigus eluvõimelisi kasvajakasvaid ei

leitud ja lõikepiirid olid negatiivsed. Preoperatiivne parim ravivastus klassifitseeriti nende patsientide jaoks RECIST v1.1 kriteeriumite järgi ümber operatsioonijärgseks patoloogiliseks täielikuks ravivastuseks.
^d Osalise ravivastuse saavutas veel 1% (2 primaarse KNS-i tuumoriga patsienti), andmed on veel kinnitamata.

Tabel 6. Üldine ravivastuse määr ja ravivastuse kestus tuumoritüübi järgi

Tuumori tüüp	Patsiente (n = 188)	ORR		DOR		
		%	95% CI	kuud		Vahemik (kuud)
				≥ 12	≥ 24	
Pehme kudede sarkoom ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+; 50,6+
Infantiilne fibrosarkoom ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+; 28,6+
Kilpnäärme ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+; 32,9
Primaarne KNS-i ^b	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1,7+; 10,1+
Süljenäärme ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+; 44,7+
Kopsu ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7; 36,8+
Käärsoole ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5,4+; 20,7+
Melanoom ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1,9+; 23,2+
Rinnanäärme ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5,6+; 9,2+
Gastrointestinaalne stromaaltuumor ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Luusarkoom ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Kolangiokartsinoom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pankrease ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Kaasasündinud mesoblastiline nefroom ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20,8+
Teadmata primaarse paikmega vähk	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Pimesoole ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Maksa	1	NE	NA	NA	NA	NA
Eesnäärme	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR (*duration of response*): ravivastuse kestus

NA (*not applicable*): ei ole kohaldatav ravivastuse puudumise või patsientide väikese arvu tõttu

NE (*not evaluable*): ei saa hinnata

NR (*not reached*): ei ole saavutatud

PD (*progressive disease*): progresseeruv haigus

SD (*stable disease*): stabiilne haigus

+ tähistab ravivastuse jätkumist

^a Sõltumatu hindamiskomitee analüüs RECIST v1.1 kriteeriumite järgi

^b Uuringuarst hindas primaarse KNS-i tuumoriga patsiente kas RANO või RECIST v1.1 kriteeriumite järgi

^c Kolmel patsiendil mittesekretoorne (üks täieliku ja üks osalise ravivastusega ning üks progresseeruva haigusega) ja kahel patsiendil sekretoorne rinnanäärmevähk (üks osalise ravivastusega ja üks stabiilse haigusega)

Kuna TRK fusiooniga seotud vähkkasvajaid esineb harva, kaasati uuringutesse erinevat tüüpi tuumoritega patsiente, kusjuures mõne kasvajatüübiga patsiente oli vähe. Seetõttu ei ole üldise ravivastuse määrad (ORR) erinevate tuumoritüüpide korral kindlalt määratletavad. Üldine ravivastuse määr kogupopulatsiooni kohta ei pruugi peegeldada oodatavat ravivastust spetsiifilise tuumoritüübi korral.

Täiskasvanute alampopulatsioonis (n = 109) oli ORR 63%. Laste alampopulatsioonis (n = 55) oli ORR 91%.

Üldise ravivastuse määrad (ORR) 165 patsiendi kohta, kellel oli enne larotrektiniibiga ravi alustamist määratud teiste genoomsete muutuste esinemine:

- 79 patsiendil, kellel esines lisaks *NTRK* geenifusioonile ka teisi genoomseid muutusi oli ORR 58%;

- 86 patsiendil, kellel ei esinenud teisi genoomseid muutusi oli ORR 74%.

Esmane koondanalüüs

Esmane koondanalüüs hõlmas 164 patsiendi andmeid, kuid mitte primaarse KNS-i tuumoriga patsiente.

Ravi kestuse mediaanaeg enne haiguse progresseerumist oli andmete kogumise lõpu (juuli 2019) seisuga 14,7 kuud (vahemik 0,10...51,6 kuud). 44% patsientidest olid saanud VITRAKVI't 12 kuud või kauem ja 21% olid saanud VITRAKVI't 24 kuud või kauem, järelkontrollid jätkusid analüüsi tegemise ajal.

Ravivastuse kestuse mediaani ei oldud analüüsi tegemise ajaks veel saavutatud, hinnanguliselt kestsid 76% ravivastustest 12 kuud või kauem [95% CI: 67; 85] ja 67% ravivastustest 24 kuud või kauem [95% CI: 55; 78]. 90% ravitud patsientidest olid elus üks aasta pärast ravi alustamist [95% CI: 85; 95] ja 82% kaks aastat pärast ravi alustamist [95% CI: 75; 90], kusjuures üldelulemuse mediaani ei olnud veel saavutatud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli analüüsi tegemise ajaks 33,4 kuud, progressioonivaba elulemuse määr oli ühe aasta möödudes 66% [95% CI: 58; 74] ja kahe aasta möödudes 58% [95% CI: 48; 67].

Tuumori mõõtmed vähenesid esmase koondanalüüsi andmete põhjal 68% (mediaanväärtus).

Primaarsete KNS-i tuumoritega patsiendid

Andmete kogumise lõpu seisuga täheldati 24-st primaarse KNS-i tuumoriga patsiendist viiel patsiendil (21%) kinnitatud ravivastust, kahel patsiendil (8%) oli ravivastus täielik ja kolmel (12,5%) osaline.

Veel kahel patsiendil (8%) täheldati seni kinnitamata osalist ravivastust. Veel 15 patsiendil (63%) oli haigus stabiilne. Kahel patsiendil (8%) oli haigus progresseeruv. Andmete kogumise lõpu seisuga jäi ravi kestus vahemikku 1,2...21,4 kuud; ravi jätkus 15-l patsiendil 24-st, üks neist patsientidest sai ravi haiguse progresseerumise järgselt.

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

VITRAKVI kapsleid võtnud vähipatsientidel saavutati larotrektiniibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 3 tundi, püsikontsentratsioon saavutatakse 8 päeva jooksul, kusjuures süsteemne akumulatsioon on 1,6-kordne. Soovitatava annuse korral (100 mg kaks korda ööpäevas) olid täiskasvanutel C_{max} -i ja ööpäevase AUC aritmeetilised keskmised (\pm standardhälve) püsikontsentratsiooni tingimustes vastavalt 914 ± 445 ng/ml ja 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* uuringud näitavad, et larotrektiniib ei ole OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

In vitro uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri larotrektiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 ja tõenäoliselt ei avalda toimet nende CYP-ide substraatide kliirensile.

In vitro uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri larotrektiniib transportereid BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ega MATE2-K ja tõenäoliselt ei avalda toimet nende transporterite substraatide kliirensile.

Imendumine

VITRAKVI on saadaval kapslite ja suukaudse lahuseana.

Larotrektiniibi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 100 mg suukaudse annuse manustamist oli 34% (vahemik 32...37%). Tervete täiskasvanud uuringus osalejate puhul sarnanes larotrektiniibi suukaudse lahuse AUC kapsli omale, suukaudse lahuse puhul oli C_{max} 36% suurem. VITRAKVI manustamisel tervetele uuringus osalejatele pärast rasva- ja kaloririkast einet vähenes larotrektiniibi C_{max} ligikaudu 35%, toime AUC-le puudus (võrreldes C_{max} -i ja AUC-ga ravimi manustamisel pärast öist paastumist).

Mao pH-d suurendavate ainete toime larotrektiniibile

Larotrektiniibi lahustumine sõltub pH-st. *In vitro* uuringud näitavad, et seedetraktile omase vedelikumahu korral lahustub larotrektiniib täielikult kogu seedetrakti pH-vahemikus. Seetõttu ei mõjuta pH-d muutvad ained tõenäoliselt larotrektiniibi toimet.

Jaotumine

Pärast intravenoosse mikromarkeri manustamist koos 100 mg suukaudse annusega oli larotrektiniibi keskmine jaotusruumala tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel 48 l. Larotrektiniibi seondumise ulatus inimese plasmavalkudega *in vitro* oli ligikaudu 70% ega sõltunud ravimi kontsentratsioonist. Vere- ja plasmakontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 0,9.

Biotransformatsioon

Larotrektiniibi metabolism toimus *in vitro* peamiselt CYP3A4/5 vahendusel. Pärast larotrektiniibi radiomärgistatud ühekordse 100 mg annuse manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele olid põhilisteks ringluses olevateks radioaktiivseteks ravimikomponentideks muutumatu larotrektiniib (19%) ja O-glükuroniid, mis moodustus pärast hüdroksüpürrolidiinuurea komponendi eraldumist (26%).

Eliminatsioon

VITRAKVI't annuses 100 mg kaks korda ööpäevas saanud vähipatsientidel oli larotrektiniibi poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3 tundi. Pärast intravenoosse mikromarkeri manustamist koos VITRAKVI 100 mg suukaudse annusega oli larotrektiniibi keskmine kliirens (CL) ligikaudu 34 l/h.

Eritumine

Pärast 100 mg radiomärgistatud larotrektiniibi suukaudset manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele eritus 58% manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 39% uriiniga; kui intravenoosne mikromarkeri annus manustati koos larotrektiniibi 100 mg suukaudse annusega, eritus 35% manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 53% uriiniga. Pärast intravenoosse mikromarkeri annuse manustamist eritus muutumatul kujul uriiniga 29%, mis näitab, et otsene renaalne eritumine moodustas 29% kogukliirensist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) pärast ühekordse annuse manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele olid kuni annuseni 400 mg annusega proportsionaalsed ja 600...900 mg annuste puhul proportsionaalsest veidi suuremad.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli lastele (vanuses 1 kuu kuni < 3 kuud) soovitatava annuse 100 mg/m² (maksimaalne annus 100 mg) kaks korda ööpäevas manustamisel ravimi ekspositsioon (C_{\max} ja AUC) kolm korda kõrgem kui täiskasvanutel (≥ 18 -aastased), kes said ravimit 100 mg kaks korda ööpäevas. Soovitatud annuse manustamisel saavutatud C_{\max} oli lastel (≥ 3 kuud kuni < 12 aastat) kõrgem kui täiskasvanutel, samas kui AUC oli täiskasvanutega sarnane. Üle 12-aastastel lastel on soovitatud annuse manustamisel saavutatavad C_{\max} ja AUC tõenäoliselt sarnased täiskasvanutega.

Andmeid väikelastel (vanuses 1 kuu kuni < 6 aastat) soovitatud annuste manustamisel tekkinud ekspositsioonide kohta on piiratud hulgal (n = 33).

Eakad

Eakate kohta on andmeid piiratud hulgal. Farmakokineetika andmed on saadaval ainult kahe üle 65-aastase patsiendi kohta.

Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetika uuring viidi läbi kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel ning normaalse maksafunktsiooniga tervete täiskasvanute kontrollrühmas, kellel oli sarnane vanus, kehamassiindeks ja sugu. Kõik uuringus osalejad said ühekordse 100 mg annuse larotrektiniibi. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel täheldati vastavalt 1,3-, 2- ja 3,2-kordset larotrektiniibi AUC_{0-inf} suurenemist, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Täheldati C_{\max} -i kergest suurenemist vastavalt 1,1; 1,1 ja 1,5 korda.

Neerukahjustusega patsiendid

Farmakokineetika uuring viidi läbi lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi vajavatel patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga tervete täiskasvanute kontrollrühmas, kellel oli sarnane vanus, kehamassiindeks ja sugu. Kõik uuringus osalejad said ühekordse 100 mg annuse larotrektiniibi. Neerukahjustusega patsientidel täheldati larotrektiniibi C_{\max} -i ja AUC_{0-inf} suurenemist vastavalt 1,25 ja 1,46 korda, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Teised erirühmad

Ilmnes, et sugu ei mõjuta larotrektiniibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Puudusid piisavad andmed, et uurida rassi mõju larotrektiniibi süsteemsele ekspositsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Süsteemset toksilisust hinnati rottidel ja ahvidel tehtud loomkatsetes, kus ravimit manustati suukaudselt iga päev kuni 3 kuu jooksul. Annusest sõltuvaid nahakahjustusi täheldati ainult rottidel ja need olid suremuse ja haigestumise peamised põhjused. Ahvidel nahakahjustusi ei täheldatud. Ahvidel olid annusest sõltuvateks kõrvaltoimeteks seedetrakti toksilisuse kliinilised nähud. Rottidel täheldati rasket toksilisust (STD-10) annuste korral, mis vastasid 1...2-kordsele inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Ahvidel ei täheldatud olulist süsteemset toksilisust annuste korral, mis vastasid enam kui 10-kordsele inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Larotrektiniib ei olnud teratogeenne ega embrüotoksiline, kui seda manustati tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi perioodil iga päev emasloomadele toksilistes annustes, st annuste korral, mis vastasid 32-kordsele (rottidel) ja 16-kordsele (küülikutel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Larotrektiniib läbib mõlema liigi puhul platsentabarjääri.

Reproduktsioonitoksilisus

Larotrektiniibiga ei ole tehtud fertiilsusuuringuid. Kolm kuud kestnud toksilisuse loomkatsetes ei avaldanud larotrektiniib histoloogilist toimet isaste rottide ja ahvide suguelunditele suurimates katsetatud annustes, st annuste korral, mis vastasid 7-kordsele (isasrottidel) ja 10-kordsele (isahahvidel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Samuti ei avaldanud larotrektiniib toimet rottide spermatogeneesile.

Ühekuulises korduvtoksilisuse loomkatses täheldati rottidel vähem kollaskehi, anestruse esinemissageduse suurenemist ja emaka massi vähenemist koos emaka atroofiaga; need toimed olid pöörduvad. Kolm kuud kestnud toksilisuse loomkatses ei täheldatud rottidel ja ahvidel toimet emasloomade suguelunditele annustes, mis vastasid 3-kordsele (emasrottidel) ja 17-kordsele (emasahvidel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Larotrektiniibi manustati sünnijärgselt noortele rottidele (7...70 elupäeval). Võõrutuseelset suremust (enne 21. elupäeva) täheldati suurte annuste juures, mis vastasid soovitatavast annusest 2,5...4 korda suuremale AUC-le. Toimeid kasvule ja närvisüsteemi arengule täheldati soovitatavast annusest 0,5...4 korda suurema AUC korral. Võõrutuseelsetel isastel ja emastel poegadel pidurdus kehakaalu suurenemine, kusjuures emasloomadel suurenes kehakaal võõrutusjärgselt pärast ravimi manustamise lõpetamist, kuid isasloomadel täheldati kehakaalu suurenemise pidurdumist jätkuvalt ka võõrutusjärgsel perioodil. Isasloomade kasvupeetust seostati hilinenud puberteediga. Närvisüsteemi kahjustused (st tagajäsemete funktsioonihäired ning tõenäoliselt silmalau sulgumise suurenemine) paranesid osaliselt. Suurte annuste juures teatati ka normaalsest paaritumisest sõltumatut tiinuste arvu vähenemist.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Larotrektiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud.

Larotrektiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringutes (Amesi analüüs) ja imetajate rakkude mutageneesi *in vitro* uuringutes. Larotrektiniib andis negatiivse tulemuse hiire mikronukleuse *in vivo* analüüsis maksimaalse talutava annusega 500 mg/kg.

Farmakoloogiline ohutus

Larotrektiniibi farmakoloogilist ohutust hinnati mitmetes *in vitro* ja *in vivo* loomkatsetes, kus uuriti toimeid erinevate loomaliikide kardiovaskulaarsüsteemile, hingamisteedele, seedetraktile ning KNS-ile. Larotrektiniib ei avaldanud negatiivset toimet ahvide hemodünaamilistele parameetritele ega EKG-intervallidele (mõõdeti telemeetriliselt) ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad kui terapeutilised ekspositsioonid inimestel. Larotrektiniibi manustamine ei põhjustanud täiskasvanud loomadel (rotid, hiired, Jaava makaagid) neuroloogilisi käitumishäireid ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid inimeste omast vähemalt 7 korda suuremad. Larotrektiniib ei avaldanud toimet rottide hingamisteede funktsioonile ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid vähemalt 8 korda suuremad terapeutilisest ekspositsioonist inimestel. Rottidel kiirendas larotrektiniib seedeprotsessi ja suurendas maomahla eritumist ja happesust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Trükitint

Šellak

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E 132)

Titaandioksiid (E 171)

Propüleenglükool (E 1520)
Dimetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgi (PP) ja induksioonkuumutatud poliüetüleenkattega (PE) suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid.

Ühes karbis on üks pudel 56 kõvakapsliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 20 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab larotrektiniibisulfaati koguses, mis on ekvivalentne 20 mg larotrektiniibiga.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 295 mg sahharoosi, 22 mg sorbitooli, 1,2 mg propüleenglükooli ja 0,2 mg metüülparahüdroksübensoaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge kollane või oranž lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

VITRAKVI monoterapia on näidustatud soliidtuumoritega täiskasvanutele ja lastele, kelle tuumoril on neurotroofse türosiinireseptori kinaasi (*neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK*) geenifusioon ja

- kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või võib kirurgilise resektsiooni tagajärjel tõenäoliselt lõppeda raskete tüsistustega ja
- mille korral rahuldavad ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VITRAKVI'ga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne VITRAKVI'ga ravi alustamist tuleb valideeritud analüüsi abil tuumoriproovis kindlaks teha *NTRK* geenifusiooni olemasolu.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanutel on 100 mg larotrektiniibi kaks korda ööpäevas, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Lapsed

Lastel tuleb annuse määramisel võtta aluseks kehapindala. Larotrektiniibi soovitatav annus lastele on 100 mg/m² kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 100 mg annuse kohta, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäänud annus

Annuse võtmise unustamisel ei tohi patsient unustatud annuse korvamiseks võtta korraga kahekordset annust. Patsiendid peavad võtma järgmise annuse järgmisel ettenähtud ajal. Kui patsient pärast annuse võtmist oksendab, ei tohi ta väljaoksendatud annuse korvamiseks lisaannust võtta.

Annuse kohandamine

Kõigi 2. astme kõrvaltoimete korral võib olla asjakohane sama annusega jätkamine, kuid soovitatav on patsiente hoolikalt jälgida veendumaks, et toksilisus ei süvene. 2. astme ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisega patsiente tuleb pärast 2. astme toksilisuse tuvastamist kuni kõrvaltoime taandumiseni jälgida iganädalaste või iga kahe nädala järel tehtavate laboratoorsete sarihindamiste abil, et teha kindlaks, kas on vaja manustamine katkestada või annust vähendada.

3. või 4. astme kõrvaltoimete esinemine:

- VITRAKVI manustamine tuleb katkestada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb ravigeelsele tasemele või 1. astmele. Kui taandumine toimub 4 nädala jooksul, jätkake järgmise taseme muudetud annusega;
- VITRAKVI manustamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui kõrvaltoime ei taandu 4 nädala jooksul.

Soovitused VITRAKVI annuse muutmiseks kõrvaltoimete esinemisel on toodud tabelis 1.

Tabel 1. VITRAKVI annuse kohandamine kõrvaltoimete esinemise korral

Annuse muutmine	Täiskasvanud ja lapsed kehapindalaga vähemalt 1,0 m²	Lapsed kehapindalaga alla 1,0 m²
Esimene	75 mg kaks korda ööpäevas	75 mg/m ² kaks korda ööpäevas
Teine	50 mg kaks korda ööpäevas	50 mg/m ² kaks korda ööpäevas
Kolmas	100 mg üks kord ööpäevas	25 mg/m ² kaks korda ööpäevas ^a

^a Lapsed, kellele on määratud annuseks 25 mg/m² kaks korda ööpäevas, peavad saama sama annuse ka siis, kui nende kehapindala on ravi ajal muutunud suuremaks kui 1,0 m². Annuse kolmanda muutmise korral on maksimaalseks annuseks 25 mg kaks korda ööpäevas.

VITRAKVI'ga ravi tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kes ei talu VITRAKVI't ka pärast kolme annuse muutmist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel tuleb VITRAKVI algannust vähendada 50% võrra. Kerge (Child-Pugh klass A) maksakahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Koosmanustamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Kui on vajalik tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine, tuleb VITRAKVI annust vähendada 50% võrra. Kui inhibiitori viimasest manustamisest on möödunud 3...5 eliminatsiooni poolväärtusaega, tuleb jätkata VITRAKVI annusega, mida võeti enne CYP3A4 inhibiitori manustamise alustamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

VITRAKVI on suukaudseks manustamiseks.

VITRAKVI on saadaval kapslite või suukaudse lahusega, millel on võrdväärne biosaadavus ja neid võib kasutada vaheldumisi.

Suukaudset lahust tuleb manustada kas suu kaudu, kasutades 1 ml või 5 ml suusüstalt või enteraalselt nasogastraalsondi abil.

- Alla 1 ml annuste manustamiseks tuleb kasutada 1 ml suusüstalt. Väljaarvutatud annuse maht tuleb ümardada lähima 0,1 ml-ni.
- Enam kui 1 ml annuste manustamiseks tuleb kasutada 5 ml suusüstalt. Väljaarvutatud annuse maht tuleb ümardada lähima 0,2 ml-ni.
- Nasogastraalsondi abil manustatavat VITRAKVI't ei tohi segada toitesegu hulka. Toiteseguga segamine võib põhjustada vooliku ummistumist.
- Suusüstalde ja toitesondide kasutamise juhised vt lõik 6.6.

Suukaudset lahust võib manustada koos toiduga või ilma, kuid mitte koos greibi või greibimahlagaga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate tuumoritüüpide korral

VITRAKVI efektiivsust on uuritud võrdlusravita uuringutes, kuhu oli kaasatud suhteliselt vähe patsiente, kelle tuumoril oli *NTRK* geenifusioon. VITRAKVI näitas kasulikku toimet üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse osas piiratud arvu tuumoritüüpide puhul. Sõltuvalt tuumori tüübist, kuid samas ka patsiendil esinevatest teistest geneetilistest muutustest, võib ravimi kasulik toime olla erineva ulatusega (vt lõik 5.1). Seetõttu võib VITRAKVI't kasutada vaid juhul, kui puuduvad tõestatud kliinilise kasulikkusega ravivõimalused või juhul kui need ravivõimalused on ammendunud (st puuduvad rahuldavad ravivõimalused).

Neuroloogilised reaktsioonid

Larotrektiniibi saavatel patsientidel teatati neuroloogilistest reaktsioonidest, mille hulka kuulusid pearinglus, kõnnakuhäired ja paresteesia (vt lõik 4.8). Enamik neuroloogilistest reaktsioonidest avaldusid esmakordselt esimese kolme ravikuu jooksul. Olenevalt nende sümptomite raskusest ja püsimisest tuleb kaaluda VITRAKVI manustamise katkestamist või lõpetamist või annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Larotrektiniibi saavatel patsientidel teatati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtudest ilmnisid esimese kolme ravikuu jooksul.

Maksafunktsiooni (sh ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust) tuleb hinnata enne esimest annuse manustamist ja igakuiselt esimese kolme ravikuu jooksul ning seejärel perioodiliselt kogu ravi ajal; analüüse tuleb teha sagedamini patsientidel, kellel tekib transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Olenevalt

raskusastmest tuleb VITRAKVI manustamine katkestada või jäädavalt lõpetada. Kui ravi katkestatakse tuleb ravi jätkamisel VITRAKVI annust muuta (vt lõik 4.2).

Koosmanustamine CYP3A4/P-gp indutseerijatega

VITRAKVI koosmanustamist tugevate või mõõdukate CYP3A4/P-gp indutseerijatega tuleb vältida, kuna see võib vähendada larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel

Fertiilses eas naised peavad VITRAKVI võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Fertiilses eas meestele, kelle fertiilses eas partner ei ole rase, tuleb soovitada väga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist (vt lõik 4.6).

Oluline teave mõnede abiainetega kohta

Sahharoos: võib kahjustada hambaid. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool: päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium: ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Propüleenglükool: alkoholi dehüdrogenaasi mis tahes substraadi (nt etanool) koosmanustamine võib vastsündinutel põhjustada raskeid kõrvaltoimeid.

Parahüdroksübensoaat: võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ainete toime larotrektiniibile

CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitorite toime larotrektiniibile

Larotrektiniib on tsütokroom P450 (CYP) 3A, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. VITRAKVI manustamine koos tugevate CYP3A inhibiitorite, P-gp ja BCRP inhibiitoritega (nt atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool või greipfruu) võib suurendada larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2). Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor ning P-gp ja BCRP inhibiitor) 200 mg annusega (üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) suurendas larotrektiniibi C_{max} -i 2,8 korda ja AUC-d 4,3 korda.

Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine rifampitsiini (P-gp ja BCRP inhibiitor) ühekordse 600 mg annusega suurendas larotrektiniibi C_{max} -i 1,8 korda ja AUC-d 1,7 korda.

CYP3A ja P-gp indutseerijate toime larotrektiniibile

VITRAKVI koosmanustamine tugevate või mõõdukate CYP3A ja P-gp indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin või naistepuna ürt) võib vähendada larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni, mistõttu tuleb sellist koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4). Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI ühekordse 100 mg annuse koosmanustamine rifampitsiini (tugev CYP3A4 ja P-gp indutseerija) 600 mg annusega (kaks korda ööpäevas 11 päeva jooksul) vähendas larotrektiniibi C_{max} -i 71% ja AUC-d 81%. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka indutseerija toime kohta, kuid eeldatavalt vähendab see samuti larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni.

Larotrektiniibi toime teistele ainetele

Larotrektiniibi toime CYP3A substraatidele

Kliinilised andmed tervete täiskasvanute kohta näitavad, et VITRAKVI (100 mg kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul) koosmanustamine suurendas suukaudselt manustatava midasolaami C_{max} -i ja AUC-d 1,7 korda, võrrelduna midasolaami monoterapiaga. See viitab, et larotrektiniib on nõrk CYP3A inhibiitor.

VITRAKVI't võtvatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraatide (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus või takroliimus) samaaegsel kasutamisel. Kui VITRAKVI't võtvatel patsientidel on vaja samaaegselt kasutada kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraate, võib kõrvaltoimete tõttu olla vajalik CYP3A substraatide annust vähendada.

Larotrektiniibi toime CYP2B6 substraatidele

In vitro uuringud näitavad, et larotrektiniib indutseerib CYP2B6. Larotrektiniibi koosmanustamine CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Larotrektiniibi toime muude transporterite substraatidele

In vitro uuringute andmetel on larotrektiniib OATP1B1 inhibiitor. Koostoimeid OATP1B1 substraatidega ei ole kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu ei saa välistada, et larotrektiniibi koosmanustamine OATP1B1 substraatidega (nt valsartaan, statiinid) võib suurendada nende ekspositsiooni.

Larotrektiniibi toime PXR poolt reguleeritud ensüümide substraatidele

In vitro uuringute andmeil on larotrektiniib PXR poolt reguleeritud ensüümide (nt CYP2C perekond ja UGT) nõrk indutseerija. Larotrektiniibi koosmanustamine CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatidega (nt repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Hetkel ei ole teada, kas larotrektiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu tuleb süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada lisaks ka barjäärimeetodi kasutamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Tulenevalt larotrektiniibi toimemehhanismist ei saa välistada lootekahjustuste tekkimist rasedatel.

Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi alustamist VITRAKVI'ga.

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna hetkel ei ole teada, kas larotrektiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, tuleb süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele soovitada lisaks ka barjäärimeetodi kasutamist.

Fertiilses eas meestele, kelle fertiilses eas partner ei ole rase, tuleb soovitada väga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist VITRAKVI'ga ravimise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Larotrektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on soovitatav VITRAKVI kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas larotrektiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb katkestada VITRAKVI'ga ravimise ajaks ja 3 päevaks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Larotrektiniibi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Korduvtoksilisuse uuringutes olulisi toimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VITRAKVI mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Larotrektiniibi saavatel patsientidel on esimese kolme ravikuu jooksul teatatud pearinglusest ja väsimusest (enamasti 1. ja 2. aste), mis võib sellel ajaperioodil mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nad on piisavalt kindlad, et VITRAKVI'ga ravimine sellist kahjulikku mõju ei avalda (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad VITRAKVI kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid esinemissageduse vähenemise järjekorras ALAT-i aktiivsuse suurenemine (32%), väsimus (30%), kõhukinnisus (29%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (27%), pearinglus (26%), oksendamine (23%), aneemia (23%) ja iiveldus (22%).

Enamik kõrvaltoimetest oli 1. või 2. raskusastmega. 4. astme kõrvaltoimena teatati neutrofiilide arvu vähenemisest (1%), ALAT-i aktiivsuse suurenemisest (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest ($< 1\%$). 3. astme kõrvaltoimena teatati järgmisi kõrvaltoimeid: aneemia, kehakaalu suurenemine, väsimus, pearinglus, paresteesia, lihaskrampid, iiveldus, müalgia, kõnnakuhäired, oksendamine ja leukotsüütide arvu vähenemine. Kõik teatatud 3. astme kõrvaltoimed esinesid vähem kui 5% patsientidest, v.a aneemia (8%).

Viiel protsendil patsientidest lõpetati jäädavalt ravi VITRAKVI'ga, kuna neil tekkisid ravi ajal (mis tahes põhjusel) kõrvaltoimed (ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, sapijuha adenokartsinoom, kõnnakuhäired, soole perforatsioon, kollatõbi, pahaloomulise kasvaja progresseerumine, neutrofiilide arvu vähenemine, peensoole obstruktsioon, seljaaju kompressioon ja viirusinfektsioon – igähte üks juht). Enamik kõrvaltoimetest, mille tagajärjel tuli annust vähendada, ilmnisid esimese kolme ravikuu jooksul.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

VITRAKVI ohutust hinnati 196-l TRK fusiooniga seotud vähiga patsiendil ühes kolmest järgmisest käimasolevast kliinilisest uuringust: uuringud 1, 2 (NAVIGATE) ja uuring 3 (SCOUT).

Ohutuspopulatsiooni kuulunud patsientide mediaanvanus oli 37,5 aastat (vahemik 0,1...84 aastat), 37% patsientidest olid lapsed. Ravi mediaankestus kogu ohutuspopulatsioonis ($n = 196$) oli 9,3 kuud (vahemik 0,10...51,6 kuud).

VITRAKVI'ga ravitud patsientidel ($n = 196$) teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2 ja tabelis 3.

Kõrvaltoimed on rühmitatud organsüsteemi klasside järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. VITRAKVI soovitatava annusega ravi saanud TRK fusiooniga seotud vähiga patsientidel (kogu ohutuspopulatsioon, n = 196) teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõik raskusastmed	3. ja 4. raskusaste
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	
	Sage		aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia) ^a
	Aeg-ajalt		leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	pearinglus	
	Sage	kõnnakuhäired, paresteesia	pearinglus, paresteesia
	Aeg-ajalt		kõnnakuhäired
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	
	Sage	düsgeusia ^b	
	Aeg-ajalt		iiveldus, oksendamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	müalgia	
	Sage	lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	väsimus	
	Sage		väsimus
Uuringud	Väga sage	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	
	Sage	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , ASAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)

^a Teatati 4. astme reaktsioonidest.

^b Kõrvaltoime düsgeusia hõlmab eelistermineid „düsgeusia“ ja „maitsetundlikkuse häired“.

Tabel 3. VITRAKVI soovitatava annusega ravi saanud TRK fusiooniga seotud vähiga pediaatrilistel patsientidel teatatud kõrvaltoimed (n = 73), kõik raskusastmed

Organ-süsteemi klass	Esinemis-sagedus	Imikud ja väikelapsed (n = 29)^a	Lapsed (n = 30)^b	Noorukid (n = 14)^c	Pediaatrilised patsiendid (n = 73)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)	aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), leukotsüütide arvu vähenemine (leukopeenia)
Närvisüsteemi häired	Väga sage			pearinglus	
	Sage		pearinglus, paresteesia, kõnnakuhäired	paresteesia	pearinglus, paresteesia, kõnnakuhäired
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine	iiveldus, oksendamine	iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine
	Sage		düsgeusia	kõhukinnisus	düsgeusia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage		müalgia, lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus	müalgia, lihasnõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	väsimus	väsimus	väsimus	väsimus
Uuringud	Väga sage	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
	Sage		kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	kehakaalu suurenemine (ebanormaalne kaalutõus)	

^a Imikud/väikelapsed (vanuses 28 päeva...23 kuud): teatati kahest 4. astme neutrofiilide arvu vähenemisest (neutropeenia). 3. astme reaktsioonidena esines seitse neutrofiilide arvu vähenemise juhtu (neutropeenia), kolm aneemia juhtu, kolm kehakaalu suurenemise (ebanormaalse kaalutõusu) juhtu ning üks ALAT-i aktiivsuse suurenemise juht ja üks oksendamise juht.

^b Lapsed (vanuses 2...11 aastat): 4. astme reaktsioonidest ei teatatud. 3. astme reaktsioonidena esines kolm neutrofiilide arvu vähenemise (neutropeenia) juhtu ning paresteesiat ja müalgiat (kumbagi üks juht).

^c Noorukid (vanuses 12 kuni < 18 aastat): 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest ei teatatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neuroloogilised reaktsioonid

Ohutuse üldandmebaasi kohaselt (n = 196) olid neuroloogilised reaktsioonid maksimaalselt 3. raskusastmega ning neid täheldati viiel (3%) patsiendil. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid muu hulgas pearinglus (kaks patsienti; 1%), paresteesia (kaks patsienti; 1%) ja kõnnakuhäired (üks patsient; < 1%). Üldised esinemissagedused olid: pearinglus 26%, paresteesia 8% ja kõnnakuhäired 4%. Neuroloogilised reaktsioonid, mille tõttu tuli annust muuta, olid muu hulgas pearinglus (2%), paresteesia (1%) ja kõnnakuhäired (< 1%). Üks patsient katkestas 3. raskusastme kõnnakuhäirete tõttu ravi jäädavalt. Kõigil juhtudel peale ühe said patsiendid, kellel ilmnis tuumorivastane toime ja kellel oli vaja annust vähendada, jätkata ravi vähendatud annusega ja/või manustamissagedusega (vt lõik 4.4).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Ohutuse üldandmebaasi kohaselt (n = 196) olid transaminaaside aktiivsuse suurenemise juhud maksimaalselt 4. raskusastmega: ALAT-i aktiivsuse suurenemine kahel patsiendil (1%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine ühel patsiendil (< 1%). 3. raskusastmega ALAT-i ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist esines vastavalt neljal patsiendil (2%) ja kahel patsiendil (1%). Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemise 3. raskusastme juhtusid olid mööduvad, ilmnedes ravi esimesel või teisel kuul ja leevenedes 1. astmeni 3. kuni 4. kuul. 2. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist täheldati vastavalt kümnel patsiendil (5%) ja kaheksal patsiendil (4%). 1. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist täheldati vastavalt 47 patsiendil (24%) ja 41 patsiendil (21%). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise juhtusid, mille tagajärjel oli vaja annust muuta, esines vastavalt kümnel patsiendil (5%) ja kaheksal patsiendil (4%) (vt lõik 4.4). Mitte ükski patsient ei pidanud lõpetama ravi jäädavalt 3. kuni 4. raskusastmega ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed

196-st VITRAKVI'ga ravitud patsiendist olid 73 (37%) vanuses 28 päeva kuni 18 aastat. Neist 73 patsiendist olid 40% vanuses 28 päeva kuni < 2 aastat (n = 29), 41% vanuses 2 aastat kuni < 12 aastat (n = 30) ja 19% vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat (n = 14). Ohutusprofiilid lastel (< 18 aastat) ja täiskasvanutel langesid kokku teatatud kõrvaltoimete tüüpide osas. Enamik kõrvaltoimeid oli 1. või 2. raskusastmega (vt tabel 3) ja need taandusid ilma VITRAKVI annust muutmata või ravi lõpetamata. Võrrelduna täiskasvanutega esines lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: oksendamine (38% versus 15% täiskasvanutel), leukotsüütide arvu vähenemine (16% versus 11% täiskasvanutel), neutrofiilide arvu vähenemine (27% versus 7% täiskasvanutel) ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (12% versus 4% täiskasvanutel).

Eakad

Kogu ohutuspopulatsiooni kuulunud 196-st VITRAKVI'ga ravitud patsiendist olid 35 patsienti (18%) 65-aastased või vanemad ja kümme patsienti (5%) 75-aastased või vanemad. Ohutusprofiil eakatel (≥ 65 aastat) langeb kokku noorematel patsientidel täheldatuga. 65-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati kõrvaltoimena sagedamini kõnnakuhäireid (11% versus 5% kõigil täiskasvanutel).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

VITRAKVI üleannustamise kogemused on piiratud ja vastavad sümptomid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral peavad arstid järgima üldisi toetavaid meetmeid ja rakendama sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE53.

Toimemehhanism

Larotrektiniib on adenosiintrifosfaadiga (ATP) konkureeriv ja selektiivne tropomüosiinireseptori kinaasi (TRK) inhibiitor, mille väljatöötamisel lähtuti eesmärgist vältida toimet sihtmärgiks mitte olevatele kinaasidele. Larotrektiniib on suunatud TRK valkude perekonnale, sh TRKA, TRKB ja TRKC, mida kodeerivad vastavalt *NTRK1*-, *NTRK2*- ja *NTRK3*-geenid. Puhastatud ensüümide paneelanalüüsid inhibeeris larotrektiniib valke TRKA, TRKB ja TRKC; IC_{50} väärtused olid vahemikus 5...11 nM. Toimet teiste kinaaside aktiivsusele täheldati 100 korda kõrgemate kontsentratsioonide juures. *In vitro* ja *in vivo* kasvajamudelitel ilmnis larotrektiniibi tuumorivastane toime rakkudes, milles oli geenifusioonist, valku reguleeriva domeeni deletsioonist või TRK valgu üleekspressioonist põhjustatud konstitutiivne TRK valgu aktivatsioon.

Inimese geenide *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* kromosoomide ümberkorraldustest tingitud raamisene geenifusioon toob kaasa onkogeensete TRK liitvalkude moodustumise. Selle tagajärjel tekkinud uued kimäärsed onkogeensed valgud ekspresseeruvad ebanormaalselt, käivitades kinaasi konstitutiivse toime. Seetõttu aktiveeruvad allavoolu asuvad raku signaalirajad, mis on seotud rakkude proliferatsiooniga ja ellujäämisega, põhjustades TRK fusiooniga seotud vähi.

TRK inhibiitorite kasutamise järgselt on täheldatud progresseerunud haigusega kaasnevaid omandatud resistentsusmutatsioone. TRKA kinaasidomeeni punktmutatsioonidega rakuliinides, sh kliiniliselt tuvastatud omandatud resistentsusmutatsiooni G595R korral, oli larotrektiniibi toime minimaalne. Kliiniliselt tuvastatud, larotrektiniibi suhtes omandatud resistentsusega TRKC kinaasidomeeni punktmutatsioonide hulka kuuluvad muu hulgas G623R, G696A ja F617L.

Larotrektiniibi primaarse resistentsuse molekulaarsed tekkepõhjused ei ole teada. Seetõttu ei ole teada, kas *NTRK* geenifusioonile lisaks kaasuv onkogeen mõjutab TRK inhibeerimise efektiivsust. Teiste samaaegsete genoomsete muutuste mõju larotrektiniibi efektiivsusele on toodud allpool (vt lõik "Kliiniline efektiivsus").

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

36-l uuringus osalenud tervel täiskasvanul, kes said VITRAKVI't ühekordses annuses (100 mg...900 mg), ei pikenenud QT-intervall kliiniliselt olulisel määral.

200 mg annuse tippkontsentratsioon (C_{max}) sarnaneb larotrektiniibi annuse 100 mg kaks korda ööpäevas püsikontsentratsiooni korral täheldatule. VITRAKVI kasutamisel täheldati QTcF-intervalli lühenemist, kusjuures maksimaalne keskmine toime avaldus 3...24 tundi pärast C_{max} -i saabumist ning QTcF-intervalli geomeetriline keskmine vähenemine oli võrreldes ravieelsete näitajatega -13,2 ms (vahemikus -10...-15,6 ms). Selle leiu kliiniline olulisus ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ülevaade uuringutest

VITRAKVI efektiivsust ja ohutust uuriti kolmes mitmekeskses, avatud, ühe ravirühmaga kliinilises uuringus vähki põdevatel täiskasvanutel ja lastel (tabel 4). Uuringud on veel pooleli. Uuringus 1 ja uuringus 3 (SCOUT) lubati osaleda dokumenteeritud ja dokumenteerimata *NTRK* geenifusiooniga patsientidel. Uuringusse 2 (NAVIGATE) kaasatud patsientidel pidi olema TRK fusiooniga seotud vähk. Efektiivsuse koondanalüüsi esmane andmekogum saadi kolme uuringusse kaasatud 164 TRK fusiooniga seotud vähiga patsiendilt, kellel oli mõõdetav haiguskolle hinnatuna RECIST versiooni 1.1 järgi, KNS-iga mitteseotud primaarne tuumor ja kes alates 2019. aasta juulist olid saanud vähemalt ühe annuse larotrekiniibi. Need patsiendid pidid olema varem saanud oma tuumori tüübile ja staadiumile vastavat standardravi või oleksid uuringuarsti hinnangul vajanud kaugelearenenud haiguskolle tõttu radikaalset kirurgilist ravi (nt jäseme amputeerimine, reseksioon näopiirkonnas või paralüüsi põhjustav protseduur) või ei oleks tõenäoliselt talunud olemasolevaid standardraviseid või ei oleks saanud nendest kliinilistelt olulist kasu. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) pimendatud sõltumatu hindamiskomitee (*blinded independent review committee*, BIRC) hinnangu kohaselt.

Lisaks raviti uuringus 2 (NAVIGATE) ja uuringus 3 (SCOUT) 24 primaarse KNS-i tuumoriga patsienti, kelle ravieelne haiguskolle oli mõõdetav. Kõik primaarsete KNS-i tuumoritega patsiendid olid varem saanud vähivastast ravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi ja/või varasem süsteemne ravi). Tuumori ravivastust hindas uuringuarst RANO või RECIST vers 1.1 kriteeriumite alusel.

NTRK geenifusioonide tuvastamiseks kasutati järgmisi molekulaaranalüüsi meetodeid: järgmise põlvkonna sekveneerimine (*next generation sequencing*, NGS), mida kasutati 166 patsiendil; pöördtranskriptsioon-polümeraasi ahelreaktsioon (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR), mida kasutati üheksal patsiendil, fluorestsents *in situ* hübridisatsioon (*fluorescence in situ hybridization*, FISH), mida kasutati 12 patsiendil, ja Nanostring, mida kasutati ühel patsiendil. Neid analüüse viiakse rutiinselt läbi sertifitseeritud laborites.

Tabel 4. Kliinilised uuringud, mille andmeid kasutati soliid- ja primaarsete KNS-i tuumorite efektiivsusanalüüsis

Uuringu nimi, ülesehitus ja patsiendirühmad	Annus ja ravimvorm	Efektiivsusanalüüsi kaasatud tuumoritüübid	n
<p>Uuring 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> I faasi avatud, sobiva annuse leidmisega, laiendatud faasiga uuring. Laiendamise faasi kaasamiseks oli nõutav <i>NTRK</i> geenifusiooniga tuumori olemasolu Kaugelearenenud soliidtuumoriga, <i>NTRK</i> geenifusiooniga täiskasvanud patsiendid (≥ 18-aastased) 	Annused kuni 200 mg üks või kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Kilpnäärme (n = 4) Süljenäärme (n = 3) GIST (n = 2) ^a Pehme kudedesarkoom (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Teadmata primaarse paikmega (n = 1)	13
<p>Uuring 2 NAVIGATE NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> II faasi rahvusvaheline, avatud, kasvajat geenimutatsioonipõhine (<i>basket</i>-tüüpi) uuring Kaugelearenenud soliidtuumoriga, <i>NTRK</i> geenifusiooniga täiskasvanud ja lapsed (≥ 12-aastased) 	100 mg kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Kilpnäärme (n = 23) ^b Süljenäärme (n = 18) Pehme kudedesarkoom (n = 16) NSCLC (n = 11) ^{b, c} Kolorektaalne (n = 8) Primaarne KNS-i (n = 7) Melanoom (n = 6) Mittesekretoorne rinnanäärme (n = 3) Sekretoorne rinnanäärme (n = 2) GIST (n = 2) ^a Sapiteede (n = 2) Pankrease (n = 2) SCLC (n = 1) ^{b, d} Pimesoole (n = 1) Luusarkoom (n = 1) Maksa ^e (n = 1) Eesnäärme (n = 1)	105
<p>Uuring 3 SCOUT NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> I/II faasi rahvusvaheline, avatud, sobiva annuse leidmisega, laiendatud faasiga uuring. II faasi laienduskohorti kaasamiseks oli nõutav <i>NTRK</i> geenifusiooniga kaugelearenenud soliidtuumor, sh lokaalselt kaugelearenenud infantiline fibrosarkoom Lapsed vanuses ≥ 1 kuu kuni 21 aastat, kellel oli kaugelearenenud vähk või primaarne KNS-i tuumor 	Annused kuni 100 mg/m ² kaks korda ööpäevas (25 mg, 100 mg kapslid või 20 mg/ml suukaudne lahus)	Infantiilne fibrosarkoom (n = 32) Pehme kudedesarkoom (n = 18) Primaarne KNS-i (n = 17) Luusarkoom (n = 1) Kaasasündinud mesoblastne nefroom (n = 1) Melanoom (n = 1)	70
Patsientide koguarv (n)*			188

* Hõlmab 164 patsienti, kelle tuumori ravivastust hindas sõltumatu hindamiskomitee (IRC) ja 24 primaarse KNS-i tuumoriga (sh astrotsütoom, glioblastoom, glioom, glioneuronaalsed tuumorid, neuronaalsed ja segatüüpi neuronaalsed-gliaalsed tuumorid ning primitiivne neuroektodermaalne tuumor) patsienti, kelle tuumori ravivastust hindas uuringuarst.

^a GIST: gastrointestinaalne stromaaltuumor

^b Kuuel NSCLC-ga, neljal kilpnäärmevähiga, kahel melanoomiga, ühel SCLC-ga ja ühel mittesekretoorse rinnanäärmevähiga patsiendil täheldati aju metastaase.

^c NSCLC (*non-small cell lung cancer*): mitteväikerakk-kopsuvähk

^d SCLC (*small cell lung cancer*): väikerakk-kopsuvähk

^e hepatotsellulaarne kartsinoom

Koondanalüüsi hõlmatud 164 soliidtuumoriga (*NTRK* geenifusiooniga) patsientide uuringueelsed üldandmed olid järgmised: mediaanvanus 42 aastat (vahemik 0,1...84 aastat); 34% < 18-aastased ja 66% ≥ 18-aastased; 77% valgenahalised; 49% meessoost; ECOG sooritusvõime skoor 0...1 (86%), 2 (12%) või 3 (2%). 94% patsientidest olid varem saanud vähiravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi või süsteemne ravi). Neist 77% olid varem saanud süsteemset ravi (ravikordade mediaanarv oli 1). 22% kõigist patsientidest ei olnud varem süsteemset ravi saanud. Nende 164 patsiendi seas olid kõige sagedamini esindatud tuumoritüübid pehmete kudede sarkoom (22%), infantiilne fibrosarkoom (20%), kilpnäärmevähk (16%), süljenäärme tuumor (13%) ja kopsuvähk (8%).

Primaarse KNS-i tuumoriga (*NTRK* geenifusiooniga) 24 patsiendi (kelle tuumori ravivastust hindas uuringuarst) uuringueelsed üldandmed olid järgmised: mediaanvanus 8 aastat (vahemik 1,3...79 aastat); 20 patsienti olid < 18-aastased ja 4 patsienti olid ≥ 18-aastased; 19 patsienti olid valgenahalised; 11 patsienti olid meessoost; ECOG sooritusvõime skoor oli 0...1 (22 patsienti) või 2 (1 patsient). Kõik patsiendid olid varem saanud vähiravi (kirurgiline operatsioon, kiiritusravi või süsteemne ravi). Varasemate süsteemsete ravikordade mediaanarv oli 1.

Efektiivsuse tulemusnäitajad

Efektiivsuse koondtulemusnäitajad üldise ravivastuse määra, ravivastuse kestuse ja esmase ravivastuseni kulunud aja kohta esmases analüüsipopulatsioonis (n = 164) ja hiljem uuringusse lisandunud primaarsete KNS-i tuumorite korral (n = 24), mis kokku moodustasid koondpopulatsiooni (n = 188), on esitatud tabelites 5 ja 6.

Tabel 5. Efektiivsuse koondtulemusnäitajad soliidtuumorite korral (primaarsete KNS-i tuumoritega ja ilma)

Efektiivsuse parameeter	Soliidtuumorite analüüs (v.a primaarsed KNS-i tuumorid) (n = 164)^a	Soliidtuumorite analüüs (sh primaarsed KNS-i tuumorid) (n = 188)^{a, b}
Üldine ravivastuse määr (<i>overall response rate, ORR</i>) % (n) [95% CI]	73% (119) [65; 79]	66% (124) [59; 73]
Täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>)	19% (31)	18% (33)
Patoloogiline täielik ravivastus ^c	5% (8)	4% (8)
Osaline ravivastus (<i>partial response, PR</i>)	49% (80)	44% (83) ^d
Aeg esmase ravivastuseni (mediaan, kuud) [vahemik]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Ravivastuse kestus (mediaan, kuud) [vahemik]	NR [0,0+; 50,6+]	NR [0,0+; 50,6+]
Patsientide hulk (%), kelle ravivastus kestis ≥ 12 kuud	76%	74%
Patsientide hulk (%), kelle ravivastus kestis ≥ 24 kuud	67%	65%

NR: ei ole saavutatud (*not reached*)

+ tähistab uuringu jätkumist

^a Sõltumatu hindamiskomitee analüüs RECIST v1.1 kriteeriumite järgi soliidtuumorite, v.a primaarsed KNS-i tuumorid (164 patsienti), kohta.

^b Uuringuarsti hinnang RANO või RECIST v1.1 kriteeriumite järgi primaarsete KNS-i tuumorite (24 patsienti) kohta.

^c Patoloogiline täielik ravivastus oli ravivastus, mille saavutasid patsiendid, kes said ravi larotrekiniibiga, misjärel neile teostati kasvaja kirurgiline resektsioon, mille postoperatiivse patoloogilise uuringu käigus eluvõimelisi kasvajakasvareid ei

leitud ja lõikepiirid olid negatiivsed. Preoperatiivne parim ravivastus klassifitseeriti nende patsientide jaoks RECIST v1.1 kriteeriumite järgi ümber operatsioonijärgseks patoloogiliseks täielikuks ravivastuseks.

^d Osalise ravivastuse saavutas veel 1% (2 primaarse KNS-i tuumoriga patsienti), andmed on veel kinnitamata.

Tabel 6. Üldine ravivastuse määr ja ravivastuse kestus tuumoritüübi järgi

Tuumori tüüp	Patsiente (n = 188)	ORR		DOR		
		%	95% CI	kuud		Vahemik (kuud)
				≥ 12	≥ 24	
Pehme kudede sarkoom ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+; 50,6+
Infantiilne fibrosarkoom ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+; 28,6+
Kilpnäärme ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+; 32,9
Primaarne KNS-i ^b	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1,7+; 10,1+
Süljenäärme ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+; 44,7+
Kopsu ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7; 36,8+
Käärsoole ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5,4+; 20,7+
Melanoom ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1,9+; 23,2+
Rinnanäärme ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5,6+; 9,2+
Gastrointestinaalne stromaaltuumor ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Luusarkoom ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Kolangiokartsinoom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pankrease ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Kaasasündinud mesoblastiline nefroom ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20,8+
Teadmata primaarse paikmega vähk	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Pimesoole ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Maksa	1	NE	NA	NA	NA	NA
Eesnäärme	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR (*duration of response*): ravivastuse kestus

NA (*not applicable*): ei ole kohaldatav ravivastuse puudumise või patsientide väikese arvu tõttu

NE (*not evaluable*): ei saa hinnata

NR (*not reached*): ei ole saavutatud

PD (*progressive disease*): progresseeruv haigus

SD (*stable disease*): stabiilne haigus

+ tähistab ravivastuse jätkumist

^a Sõltumatu hindamiskomitee analüüs RECIST v1.1 kriteeriumite järgi

^b Uuringuarst hindas primaarse KNS-i tuumoriga patsiente kas RANO või RECIST v1.1 kriteeriumite järgi

^c Kolmel patsiendil mittesekretoorne (üks täieliku ja üks osalise ravivastusega ning üks progresseeruva haigusega) ja kahel patsiendil sekretoorne rinnanäärmevähk (üks osalise ravivastusega ja üks stabiilse haigusega)

Kuna TRK fusiooniga seotud vähkkasvajaid esineb harva, kaasati uuringutesse erinevat tüüpi tuumoritega patsiente, kusjuures mõne kasvajatüübiga patsiente oli vähe. Seetõttu ei ole üldise ravivastuse määrad (ORR) erinevate tuumoritüüpide korral kindlalt määratletavad. Üldine ravivastuse määr kogupopulatsiooni kohta ei pruugi peegeldada oodatavat ravivastust spetsiifilise tuumoritüübi korral.

Täiskasvanute alampopulatsioonis (n = 109) oli ORR 63%. Laste alampopulatsioonis (n = 55) oli ORR 91%.

Üldise ravivastuse määrad (ORR) 165 patsiendi kohta, kellel oli enne larotrektiniibiga ravi alustamist määratud teiste genoomsete muutuste esinemine:

- 79 patsiendil, kellel esines lisaks *NTRK* geenifusioonile ka teisi genoomseid muutusi oli ORR 58%;

- 86 patsiendil, kellel ei esinenud teisi genoomseid muutusi oli ORR 74%.

Esmane koondanalüüs

Esmane koondanalüüs hõlmas 164 patsiendi andmeid, kuid mitte primaarse KNS-i tuumoriga patsiente.

Ravi kestuse mediaanaeg enne haiguse progresseerumist oli andmete kogumise lõpu (juuli 2019) seisuga 14,7 kuud (vahemik 0,10...51,6 kuud). 44% patsientidest olid saanud VITRAKVI't 12 kuud või kauem ja 21% olid saanud VITRAKVI't 24 kuud või kauem, järelkontrollid jätkusid analüüsi tegemise ajal.

Ravivastuse kestuse mediaani ei oldud analüüsi tegemise ajaks veel saavutatud, hinnanguliselt kestsid 76% ravivastustest 12 kuud või kauem [95% CI: 67; 85] ja 67% ravivastustest 24 kuud või kauem [95% CI: 55; 78]. 90% ravitud patsientidest olid elus üks aasta pärast ravi alustamist [95% CI: 85; 95] ja 82% kaks aastat pärast ravi alustamist [95% CI: 75; 90], kusjuures üldelulemuse mediaani ei olnud veel saavutatud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli analüüsi tegemise ajaks 33,4 kuud, progressioonivaba elulemuse määr oli ühe aasta möödudes 66% [95% CI: 58; 74] ja kahe aasta möödudes 58% [95% CI: 48; 67].

Tuumori mõõtmed vähenesid esmase koondanalüüsi andmete põhjal 68% (mediaanväärtus).

Primaarsete KNS-i tuumoritega patsiendid

Andmete kogumise lõpu seisuga täheldati 24-st primaarse KNS-i tuumoriga patsiendist viiel patsiendil (21%) kinnitatud ravivastust, kahel patsiendil (8%) oli ravivastus täielik ja kolmel (12,5%) osaline.

Veel kahel patsiendil (8%) täheldati seni kinnitamata osalist ravivastust. Veel 15 patsiendil (63%) oli haigus stabiilne. Kahel patsiendil (8%) oli haigus progresseeruv. Andmete kogumise lõpu seisuga jäi ravi kestus vahemikku 1,2...21,4 kuud; ravi jätkus 15-l patsiendil 24-st, üks neist patsientidest sai ravi haiguse progresseerumise järgselt.

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

VITRAKVI kapsleid võtnud vähipatsientidel saavutati larotrektiniibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 3 tundi, püsikontsentratsioon saavutatakse 8 päeva jooksul, kusjuures süsteemne akumulatsioon on 1,6-kordne. Soovitava annuse korral (100 mg kaks korda ööpäevas) olid täiskasvanutel C_{max} -i ja ööpäevase AUC aritmeetilised keskmised (\pm standardhälve) püsikontsentratsiooni tingimustes vastavalt 914 ± 445 ng/ml ja 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* uuringud näitavad, et larotrektiniib ei ole OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

In vitro uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri larotrektiniib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 ja tõenäoliselt ei avalda toimet nende CYP-ide substraatide kliirensile.

In vitro uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri larotrektiniib transportereid BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ega MATE2-K ja tõenäoliselt ei avalda toimet nende transporterite substraatide kliirensile.

Imendumine

VITRAKVI on saadaval kapslite ja suukaudse lahuseana.

Larotrektiniibi keskmine absoluutne biosaadavus pärast ühekordse 100 mg suukaudse annuse manustamist oli 34% (vahemik 32...37%). Tervete täiskasvanud uuringus osalejate puhul sarnanes larotrektiniibi suukaudse lahuse AUC kapsli omale, suukaudse lahuse puhul oli C_{max} 36% suurem. VITRAKVI manustamisel tervetele uuringus osalejatele pärast rasva- ja kaloririkast einet vähenes larotrektiniibi C_{max} ligikaudu 35%, toime AUC-le puudus (võrreldes C_{max} -i ja AUC-ga ravimi manustamisel pärast öist paastumist).

Mao pH-d suurendavate ainete toime larotrektiniibile

Larotrektiniibi lahustumine sõltub pH-st. *In vitro* uuringud näitavad, et seedetraktile omase vedelikumahu korral lahustub larotrektiniib täielikult kogu seedetrakti pH-vahemikus. Seetõttu ei mõjuta pH-d muutvad ained tõenäoliselt larotrektiniibi toimet.

Jaotumine

Pärast intravenoosse mikromarkeri manustamist koos 100 mg suukaudse annusega oli larotrektiniibi keskmine jaotusruumala tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel 48 l. Larotrektiniibi seondumise ulatus inimese plasmavalkudega *in vitro* oli ligikaudu 70% ega sõltunud ravimi kontsentratsioonist. Vere- ja plasmakontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 0,9.

Biotransformatsioon

Larotrektiniibi metabolism toimus *in vitro* peamiselt CYP3A4/5 vahendusel. Pärast larotrektiniibi radiomärgistatud ühekordse 100 mg annuse manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele olid põhilisteks ringluses olevateks radioaktiivseteks ravimikomponentideks muutumatu larotrektiniib (19%) ja O-glükuroniid, mis moodustus pärast hüdroksüpürrolidiinuurea komponendi eraldumist (26%).

Eliminatsioon

VITRAKVI't annuses 100 mg kaks korda ööpäevas saanud vähipatsientidel oli larotrektiniibi poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3 tundi. Pärast intravenoosse mikromarkeri manustamist koos VITRAKVI 100 mg suukaudse annusega oli larotrektiniibi keskmine kliirens (CL) ligikaudu 34 l/h.

Eritumine

Pärast 100 mg radiomärgistatud larotrektiniibi suukaudset manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele eritus 58% manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 39% uriiniga; kui intravenoosne mikromarkeri annus manustati koos larotrektiniibi 100 mg suukaudse annusega, eritus 35% manustatud radioaktiivsusest roojaga ja 53% uriiniga. Pärast intravenoosse mikromarkeri annuse manustamist eritus muutumatul kujul uriiniga 29%, mis näitab, et otsene renaalne eritumine moodustas 29% kogukliirensist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Larotrektiniibi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) pärast ühekordse annuse manustamist tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele olid kuni annuseni 400 mg annusega proportsionaalsed ja 600...900 mg annuste puhul proportsionaalsest veidi suuremad.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli lastele (vanuses 1 kuu kuni < 3 kuud) soovitatava annuse 100 mg/m² (maksimaalne annus 100 mg) kaks korda ööpäevas manustamisel ravimi ekspositsioon (C_{\max} ja AUC) kolm korda kõrgem kui täiskasvanutel (≥ 18 -aastased), kes said ravimit 100 mg kaks korda ööpäevas. Soovitatud annuse manustamisel saavutatud C_{\max} oli lastel (≥ 3 kuud kuni < 12 aastat) kõrgem kui täiskasvanutel, samas kui AUC oli täiskasvanutega sarnane. Üle 12-aastastel lastel on soovitatud annuse manustamisel saavutatavad C_{\max} ja AUC tõenäoliselt sarnased täiskasvanutega.

Andmeid väikelastel (vanuses 1 kuu kuni < 6 aastat) soovitatud annuste manustamisel tekkinud ekspositsioonide kohta on piiratud hulgal (n = 33).

Eakad

Eakate kohta on andmeid piiratud hulgal. Farmakokineetika andmed on saadaval ainult kahe üle 65-aastase patsiendi kohta.

Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetika uuring viidi läbi kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel ning normaalse maksafunktsiooniga tervete täiskasvanute kontrollrühmas, kellel oli sarnane vanus, kehamassiindeks ja sugu. Kõik uuringus osalejad said ühekordse 100 mg annuse larotrektiniibi. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel täheldati vastavalt 1,3-, 2- ja 3,2-kordset larotrektiniibi AUC_{0-inf} suurenemist, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Täheldati C_{\max} -i kergest suurenemist vastavalt 1,1; 1,1 ja 1,5 korda.

Neerukahjustusega patsiendid

Farmakokineetika uuring viidi läbi lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi vajavatel patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga tervete täiskasvanute kontrollrühmas, kellel oli sarnane vanus, kehamassiindeks ja sugu. Kõik uuringus osalejad said ühekordse 100 mg annuse larotrektiniibi. Neerukahjustusega patsientidel täheldati larotrektiniibi C_{\max} -i ja AUC_{0-inf} suurenemist vastavalt 1,25 ja 1,46 korda, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Teised erirühmad

Ilmnes, et sugu ei mõjuta larotrektiniibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Puudusid piisavad andmed, et uurida rassi mõju larotrektiniibi süsteemsele ekspositsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Süsteemset toksilisust hinnati rottidel ja ahvidel tehtud loomkatsetes, kus ravimit manustati suukaudselt iga päev kuni 3 kuu jooksul. Annusest sõltuvaid nahakahjustusi täheldati ainult rottidel ja need olid suremuse ja haigestumise peamised põhjused. Ahvidel nahakahjustusi ei täheldatud. Ahvidel olid annusest sõltuvateks kõrvaltoimeteks seedetrakti toksilisuse kliinilised nähud. Rottidel täheldati rasket toksilisust (STD-10) annuste korral, mis vastasid 1...2-kordsele inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Ahvidel ei täheldatud olulist süsteemset toksilisust annuste korral, mis vastasid enam kui 10-kordsele inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Larotrektiniib ei olnud teratogeenne ega embrüotoksiline, kui seda manustati tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi perioodil iga päev emasloomadele toksilistes annustes, st annuste korral, mis vastasid 32-kordsele (rottidel) ja 16-kordsele (küülikutel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Larotrektiniib läbib mõlema liigi puhul platsentabarjääri.

Reproduktsioonitoksilisus

Larotrektiniibiga ei ole tehtud fertiilsusuuringuid. Kolm kuud kestnud toksilisuse loomkatsetes ei avaldanud larotrektiniib histoloogilist toimet isaste rottide ja ahvide suguelunditele suurimates katsetatud annustes, st annuste korral, mis vastasid 7-kordsele (isasrottidel) ja 10-kordsele (isasaahvidel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Samuti ei avaldanud larotrektiniib toimet rottide spermatogeneesile.

Ühekuulises korduvtoksilisuse loomkatses täheldati rottidel vähem kollaskehi, anestruse esinemissageduse suurenemist ja emaka massi vähenemist koos emaka atroofiaga; need toimed olid pöörduvad. Kolm kuud kestnud toksilisuse loomkatses ei täheldatud rottidel ja ahvidel toimet emasloomade suguelunditele annustes, mis vastasid 3-kordsele (emasrottidel) ja 17-kordsele (emasahvidel) inimestel ravimi soovitatava kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Larotrektiniibi manustati sünnijärgselt noortele rottidele (7...70 elupäeval). Võõrutuseelset suremust (enne 21. elupäeva) täheldati suurte annuste juures, mis vastasid soovitatavast annusest 2,5...4 korda suuremale AUC-le. Toimeid kasvule ja närvisüsteemi arengule täheldati soovitatavast annusest 0,5...4 korda suurema AUC korral. Võõrutuseelsetel isastel ja emastel poegadel pidurdus kehakaalu suurenemine, kusjuures emasloomadel suurenes kehakaal võõrutusjärgselt pärast ravimi manustamise lõpetamist, kuid isasloomadel täheldati kehakaalu suurenemise pidurdumist jätkuvalt ka võõrutusjärgsel perioodil. Isasloomade kasvupeetust seostati hilinenud puberteediga. Närvisüsteemi kahjustused (st tagajäsemete funktsioonihäired ning tõenäoliselt silmalau sulgumise suurenemine) paranesid osaliselt. Suurte annuste juures teatati ka normaalsest paaritumisest sõltumatut tiinuste arvu vähenemist.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Larotrektiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud.

Larotrektiniib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringutes (Amesi analüüs) ja imetajate rakkude mutageneesi *in vitro* uuringutes. Larotrektiniib andis negatiivse tulemuse hiire mikronukleuse *in vivo* analüüsis maksimaalse talutava annusega 500 mg/kg.

Farmakoloogiline ohutus

Larotrektiniibi farmakoloogilist ohutust hinnati mitmetes *in vitro* ja *in vivo* loomkatsetes, kus uuriti toimeid erinevate loomaliikide kardiovaskulaarsüsteemile, hingamisteedele, seedetraktile ning KNS-ile. Larotrektiniib ei avaldanud negatiivset toimet ahvide hemodünaamilistele parameetritele ega EKG-intervallidele (mõõdeti telemeetriliselt) ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad kui terapeutilised ekspositsioonid inimestel. Larotrektiniibi manustamine ei põhjustanud täiskasvanud loomadel (rotid, hiired, Jaava makaagid) neuroloogilisi käitumishäireid ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid inimeste omast vähemalt 7 korda suuremad. Larotrektiniib ei avaldanud toimet rottide hingamisteede funktsioonile ekspositsioonide (C_{max}) korral, mis olid vähemalt 8 korda suuremad terapeutilisest ekspositsioonist inimestel. Rottidel kiirendas larotrektiniib seedeprotsessi ja suurendas maomahla eritumist ja happesust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puhastatud vesi
Sahharoos
Hüdroksüpropüülbetadeks
Glütserool (E 422)
Sorbitool (E 420)
Naatriumtsitraat (E 331)
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (E 339)
Sidrunhape (E 330)
Propüleenglükool (E 1520)
Kaaliumsorbaat (E 202)
Metüülparahüdroksübensoaat (E 218)
Tsitruuse lõhna- ja maitseaine
Looduslik lõhna- ja maitseaine

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 30 päeva.
Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist on toodud lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgi (PP) ja polüetüleenkattega (PE) merevaigukollasest klaasist (III tüüpi) pudel.

Ühes karbis on üks pudel 100 ml suukaudse lahusega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhend

Suusüstal

- Kasutage sobivat CE-märgistusega suusüstalt ja vajadusel pudeliadapterit (läbimõõduga 28 mm).
 - Alla 1 ml annuste manustamiseks kasutage 1 ml suusüstalt, mille skaala intervall on 0,1 ml.
 - Üle 1 ml annuste manustamiseks kasutage 5 ml suusüstalt, mille skaala intervall on 0,2 ml.
- Avage pudel: vajutage pudeli korgile ja keerake seda vastupäeva.
- Asetage pudeliadapter pudeli kaelale ja kontrollige, et see oleks tugevalt kinnitunud.

- Võtke suusüstal ja veenduge, et selle kolb oleks lõpuni alla surutud. Kinnitage suusüstla ots adapteri avasse. Pöörake pudel tagurpidi, nii et selle põhi jääb ülespoole.
- Tõmmates kolbi allapoole, tõmmake suusüstlasse veidi lahust. Seejärel eemaldage mullid, surudes kolbi üles.
- Tõmmake nüüd kolbi allapoole kuni märgini skaalal, mis vastab määratud annusele (milliliitrites).
- Pöörake pudel tagasi püstiasendisse ja eemaldage suusüstal pudeliadapterist.
- Süstla kolbi aeglaselt alla surudes suunake lahust põse siseküljele, see võimaldab vedeliku loomulikku neelamist.
- Sulgege pudel originaalkorgiga (jätke adapter pudeli külge).

Nasogastraalsond

- Kasutage sobivat nasogastraalsondi. Nasogastraalsondi läbimõõdu (mõõdetuna väljastpoolt) valikul tuleb lähtuda patsiendi vanusest. Sondi tüüpilised läbimõõdud ja pikkused ning vastavad eeltäitemahud on esitatud tabelis 7.
- Toitmine tuleb peatada ja sondi uhta vähemalt 10 ml veega. MÄRKUS: erisusi vastsündinute ja vedelikupiirangutega laste kohta vt allpool.
- VITRAKVI nasogastraalsondi viimiseks tuleb kasutada sobivat süstalt. Veendumaks, et kogu VITRAKVI annus on manustatud ja sond tühi, tuleb sondi uuesti uhta vähemalt 10 ml veega. Vastsündinutel ja vedelikupiirangutega lastel võib VITRAKVI manustamiseks osutada vajalikuks minimaalse uhtmismahu (0,5...1 ml) kasutamine või õhuga uhtmine.
- Jätkake toitmisega.

Tabel 7. Sondi soovitatavad mõõtmed erinevatele vanuserühmadele

Patsient	Sondi läbimõõt standardsete toitesegude manustamiseks	Sondi läbimõõt kontsentreeritud toitesegude manustamiseks	Sondi pikkus (cm)	Sondi eeltäitemaht (ml)
Vastsündinud	4...5 FR	6 FR	40...50	0,25...0,5
Lapsed	6 FR	8 FR	50...80	0,7...1,4
Täiskasvanud	8 FR	10 FR	80...120	1,4...4,2

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml suukaudne lahus

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Kaiser Wilhelm Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Trükitud pakendi infolehel peab olema märgitud asjaomase ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama selle ravimi kohta esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Larotrektiniibi histoloogiast sõltumatu efektiivsuse täiendavaks kinnitamiseks ning esmase ja sekundaarse resistentsusmehhanismi uurimiseks peab müügiloa hoidja esitama suurema proovide hulga kohta koondanalüüsi ning uuringu LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) lõpparuande.	30. juuni 2024
Larotrektiniibi pikaajalise toksilisuse ja arengumõjude edasiseks uurimiseks lastel, eelkõige pöörates erilist tähelepanu neuroloogilise arengu, sealhulgas kognitiivse funktsiooni uurimisele, peab müügiloa hoidja esitama lõpparuande uuringu LOXO-TRK-15003 (SCOUT) kohta ning lisaks sellele järgneva 5-aasta järelkontrolli andmed.	31. märts 2027
Lastele soovitatava sobiliku annuse täiendavaks kinnitamiseks peab müügiloa hoidja esitama uuringust LOXO-TRK-15003 (SCOUT) ajakohastatud populatsiooni farmakokineetilise (pop PK) mudeli, mis põhineb täiendavate farmakokineetiliste uuringuproovide võtmisel 1 kuu kuni 6 aasta vanustel patsientidel.	30. september 2021

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 25 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VITRAKVI 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 25 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 100 mg kõvakapslid
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 100 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

VITRAKVI 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 100 mg kõvakapslid
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 100 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 20 mg/ml suukaudne lahus
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 20 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi, E420, E1520, E218. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 30 päeva jooksul pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VITRAKVI 20 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VITRAKVI 20 mg/ml suukaudne lahus
larotrektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab larotrektiniibsulfaati koguses, mis vastab 20 mg larotrektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi, E420, E1520, E218. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 30 päeva jooksul pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1385/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

VITRAKVI 25 mg kõvakapslid VITRAKVI 100 mg kõvakapslid larotrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Infoleht on koostatud nii, nagu loeks seda ravimi võtja. Kui annate ravimit oma lapsele, asendage sõna „teie” sõnadega „teie laps”.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on VITRAKVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VITRAKVI võtmist
3. Kuidas VITRAKVI't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VITRAKVI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VITRAKVI ja milleks seda kasutatakse

Milleks VITRAKVI't kasutatakse

VITRAKVI sisaldab toimeainet larotrektiniib.

Ravimit kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel organismi erinevates osades esinevate soliidtuumorite (vähk) raviks, kui see on põhjustatud muutusest NTRK (neurotroofse türosiinireseptori kinaasi) geenis.

VITRAKVI't kasutatakse ainult juhul,

- kui vähkkasvaja on kaugelearenenud või levinud organismi teistesse osadesse, või kui vähi eemaldamise operatsioon võib tõenäoliselt põhjustada raskeid tüsistusi **ja**
- kui puuduvad teised rahuldavad ravivõimalused.

Enne VITRAKVI määramist teeb arst analüüsi, kontrollimaks kas teil on NTRK geenis muutusi.

Kuidas VITRAKVI toimib

Patsientidel, kelle vähk on tingitud muutusest NTRK geenis, paneb see muutus organismi tootma ebanormaalselt valku (TRK fusioonvalk), mis võib põhjustada kontrollimatut rakkude vohamist ja vähki. VITRAKVI blokeerib TRK fusioonvalkude toime ja võib seeläbi aeglustada või peatada vähi kasvu. Ravim võib aidata vähendada ka vähi mõõtmeid.

Kui teil on küsimusi VITRAKVI toime kohta või ravimi määramise põhjuste kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne VITRAKVI võtmist

VITRAKVI't ei tohi võtta

- kui olete larotrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Analüüsid ja läbivaatused

VITRAKVI võib suurendada teie veres maksaensüümide ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust. Enne ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni ja ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust veres.

Muud ravimid ja VITRAKVI

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna mõned ravimid võivad avaldada mõju VITRAKVI toimele või VITRAKVI võib avaldada mõju muude ravimite toimele.

Kindlasti teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mis tahes järgmistest ravimitest:

- itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete- või seennakkuste raviks;
- ketokonasool, mida kasutatakse Cushingi sündroomi raviks;
- atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, rifabutiin, efavirens, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks;
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks;
- ravimtaim naistepuna, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- alfentaniil, mida kasutatakse tugeva valu leevendamiseks;
- tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus, mida kasutatakse elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks pärast elundisiirdamist;
- kinidiin, mida kasutatakse südamerütmihäirete raviks;
- dihüdroergotamiin, ergotamiin, mida kasutatakse migreenihoogude leevendamiseks;
- fentanüül, mida kasutatakse kroonilise valu leevendamiseks;
- pimosiid, mida kasutatakse tahtmatute liigutuste või hääliitsuste korral;
- bupropioon, mis aitab loobuda suitsetamisest;
- repagliniid, tolbutamiid, mis langetavad veresuhkru taset;
- varfariin, mis hoiab ära verehüüvete tekkimise;
- omeprasool, mis vähendab maohappe teket;
- valsartaan, mis aitab alandada kõrget vererõhku;
- statiinid, mis on vere kolesteroolitaset alandavate ravimite rühm;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, vt allpool olevat lõiku "Raseduse vältimine – meestel ja naistel".

Kui mõni eespool nimetatutest käib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

VITRAKVI koos toidu ja joogiga

Ärge sööge VITRAKVI võtmise ajal greipe ega jooge greibimahla, sest see võib suurendada VITRAKVI sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Te ei tohi VITRAKVI't raseduse ajal kasutada, kuna ei ole teada, kuidas see ravim võib sündimata last mõjutada.

Imetamine

Te ei tohi imetada last selle ravimi kasutamise ajal ja vähemalt 3 päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist, kuna ei ole teada, kas VITRAKVI eritub rinnapiima.

Raseduse vältimine – meestel ja naistel

Te peate selle ravimi kasutamise ajal rasestumisest hoiduma.

Rasestumisvõimaluse korral peab arst tegema teile enne ravi alustamist rasedustesti.

Te peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid VITRAKVI võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, juhul kui:

- te võite jääda rasedaks. Kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, siis peaksite lisaks kasutama ka barjäärimeetodit, nt kondoomi;
- olete seksuaalvahekorras naisega, kes võib jääda rasedaks.

Pidage oma arstiga nõu teile sobivate rasestumisvastaste vahendite osas.

Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinatega töötamine

VITRAKVI võib põhjustada pearinglust või väsimust. Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega kasutada tööriistu või masinaid.

3. Kuidas VITRAKVI't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud (alates 18. eluaastast)

- VITRAKVI soovitatav annus on 100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit) kaks korda ööpäevas.
- Teie raviarst vaatab teie annuse üle ja muudab seda vajadusel.

Lapsed ja noorukid

- Lapse pikkuse ja kehakaalu alusel määrab arst teie lapsele sobiva annuse.
- Maksimaalne soovitatav annus on 100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit) kaks korda ööpäevas.
- Teie lapse raviarst vaatab annuse üle ja muudab seda vajadusel.

Patsientidele, kes ei saa kapsleid neelata, on saadaval VITRAKVI suukaudne lahus.

Kuidas seda ravimit võtta

- VITRAKVI't võib võtta koos toiduga kui ka ilma.
- Ärge sööge selle ravimi kasutamise ajal griipe ega jooge greibimahla.
- Neelake VITRAKVI kapslid alla tervelt, koos klaasitäie veega. Ärge kapslit avage, närige ega purustage, sest ravimil on väga mõru maitse.

Kui te võtate VITRAKVI't rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või minge kohe haiglasse. Võtke ravimikarp ja see pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate VITRAKVI võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või kui oksendate pärast ravimi võtmist. Võtke oma järgmine annus tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate VITRAKVI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on jätkata VITRAKVI võtmist täpselt nii kaua, kui arst on teile öelnud.

Kui te ei saa võtta ravimit arsti poolt määratud viisil, siis pidage kohe nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te peate **võtma kohe ühendust oma arstiga**, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest **rasketest kõrvaltoimetest**:

- pööritustunne (väga sage kõrvaltoime, võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st), surin, tuimus või põletustunne kätes ja labajalgades, raskused normaalselt kõndimisega (sage kõrvaltoime, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st). Need võivad olla **närvisüsteemi häirete** sümptomid.

Arst võib otsustada annust vähendada, ravi peatada või lõpetada.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- te võite olla kahvatu ja tunda oma südamelööke. Need võivad olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) sümptomid;
- gripilaadsed sümptomid, sh palavik. Need võivad olla vere valgeliblede arvu vähenemise (neutropeenia ja leukopeenia) sümptomid;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhukinnisus;
- lihasvalu (müalgia);
- väsimus;
- vereanalüüsi abil määratud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- kehakaalu suurenemine.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- maitsehäired (düsgeusia);
- lihasnõrkus;
- vereanalüüsi abil määratud aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (lastel väga sage).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas VITRAKVI't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et kapslid on kahjustunud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VITRAKVI sisaldab

Toimeaine on larotrektiniib.

Üks VITRAKVI 25 mg kapsel sisaldab 25 mg larotrektiniibi (sulfaadina).

Üks VITRAKVI 100 mg kapsel sisaldab 100 mg larotrektiniibi (sulfaadina).

Teised koostisosad on:

Kapsli kest:

- želatiin;
- titaandioksiid (E 171).

Trükitint:

- šellak;
- indigokarmiin alumiiniumlakk (E 132);
- titaandioksiid (E 171);
- propüleenglükool (E 1520);
- dimetikoon.

Kuidas VITRAKVI välja näeb ja pudeli sisu

- VITRAKVI 25 mg kapslid on valged läbipaistmatud kõvad želatiinkapslid (pikkusega 18 mm ja läbimõõduga 6 mm), kapslile on sinisega trükitud BAYER'i logo ja tekst „LARO 25 mg“.
- VITRAKVI 100 mg kapslid on valged läbipaistmatud kõvad želatiinkapslid (pikkusega 22 mm ja läbimõõduga 7 mm), kapslile on sinisega trükitud BAYER'i logo ja tekst „LARO 100 mg“.

Ühes karbis on üks lastekindel plastpudel 56 kõva želatiinkapsliga.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 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 ΑΒΕΕ

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-(0)297-28 06 66

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

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

VITRAKVI 20 mg/ml suukaudne lahus larotrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Infoleht on koostatud nii, nagu loeks seda ravimi võtja. Kui annate ravimit oma lapsele, asendage sõna „teie” sõnadega „teie laps”.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on VITRAKVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VITRAKVI võtmist
3. Kuidas VITRAKVI't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VITRAKVI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on VITRAKVI ja milleks seda kasutatakse

Milleks VITRAKVI't kasutatakse

VITRAKVI sisaldab toimeainet larotrektiniib.

Ravimit kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel organismi erinevates osades esinevate soliidtuumorite (vähk) raviks, kui see on põhjustatud muutusest NTRK (neurotroofse türosiinireseptori kinaasi) geenis.

VITRAKVI't kasutatakse ainult juhul,

- kui vähkkasvaja on kaugelearenenud või levinud organismi teistesse osadesse, või kui vähi eemaldamise operatsioon võib tõenäoliselt põhjustada raskeid tüsistusi **ja**
- kui puuduvad teised rahuldavad ravivõimalused.

Enne VITRAKVI määramist teeb arst analüüsi, kontrollimaks kas teil on NTRK geenis muutusi.

Kuidas VITRAKVI toimib

Patsientidel, kelle vähk on tingitud muutusest NTRK geenis, paneb see muutus organismi tootma ebanormaalselt valku (TRK fusioonvalk), mis võib põhjustada kontrollimatut rakkude vohamist ja vähi. VITRAKVI blokeerib TRK fusioonvalkude toime ja võib seeläbi aeglustada või peatada vähi kasvu. Ravim võib aidata vähendada ka vähi mõõtmeid.

Kui teil on küsimusi VITRAKVI toime kohta või ravimi määramise põhjuste kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne VITRAKVI võtmist

VITRAKVI't ei tohi võtta

- kui olete larotrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Analüüsid ja läbivaatused

VITRAKVI võib suurendada teie veres maksaensüümide ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust. Enne ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni ja ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust veres.

Muud ravimid ja VITRAKVI

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna mõned ravimid võivad avaldada mõju VITRAKVI toimele või VITRAKVI võib avaldada mõju muude ravimite toimele.

Kindlasti teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mis tahes järgmistest ravimitest:

- itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete- või seennakkuste raviks;
- ketokonasool, mida kasutatakse Cushingi sündroomi raviks;
- atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, rifabutiin, efavirens, mida kasutatakse HIV-nakkuse raviks;
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks;
- ravimtaim naistepuna, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- alfentaniil, mida kasutatakse tugeva valu leevendamiseks;
- tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus, mida kasutatakse elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks pärast elundisiirdamist;
- kinidiin, mida kasutatakse südamerütmihäirete raviks;
- dihüdroergotamiin, ergotamiin, mida kasutatakse migreenihoogude leevendamiseks;
- fentanüül, mida kasutatakse kroonilise valu leevendamiseks;
- pimosiid, mida kasutatakse tahtmatute liigutuste või häälsüste korral;
- bupropioon, mis aitab loobuda suitsetamisest;
- repagliniid, tolbutamiid, mis langetavad veresuhkru taset;
- varfariin, mis hoiab ära verehüüvete tekkimise;
- omeprasool, mis vähendab maohappe teket;
- valsartaan, mis aitab alandada kõrget vererõhku;
- statiinid, mis on vere kolesteroolitaset alandavate ravimite rühm;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, vt allpool olevat lõiku "Raseduse vältimine – meestel ja naistel".

Kui mõni eespool nimetatutest käib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

VITRAKVI koos toidu ja joogiga

Ärge sööge VITRAKVI võtmise ajal greipe ega jooge greibimahla, sest see võib suurendada VITRAKVI sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Te ei tohi VITRAKVI't raseduse ajal kasutada, kuna ei ole teada, kuidas see ravim võib sündimata last mõjutada.

Imetamine

Te ei tohi imetada last selle ravimi kasutamise ajal ja vähemalt 3 päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist, kuna ei ole teada, kas VITRAKVI eritub rinnapiima.

Raseduse vältimine – meestel ja naistel

Te peate selle ravimi kasutamise ajal rasestumisest hoiduma.

Rasestumisvõimaluse korral peab arst tegema teile enne ravi alustamist rasedustesti.

Te peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid VITRAKVI võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, juhul kui:

- te võite jääda rasedaks. Kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, siis peaksite lisaks kasutama ka barjäärimeetodit, nt kondoomi;
- olete seksuaalvahekorras naiseга, kes võib jääda rasedaks.

Pidage oma arstiga nõu teile sobivate rasestumisvastaste vahendite osas.

Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinatega töötamine

VITRAKVI võib põhjustada pearinglust või väsimust. Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega kasutada tööriistu või masinaid.

VITRAKVI sisaldab:

- **sahharoosi**, mis võib kahjustada hambaid. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga;
- 22 mg **sorbitooli** ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga;
- vähem kui 1 mmol (23 mg) **naatriumi** 5 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“;
- 1,2 mg **propüleenglükooli** ühes milliliitris. Kui teie laps on noorem kui 4-nädalane, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga, eriti juhul kui laps saab teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid;
- **parahüdroksübensoati** – see võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

3. Kuidas VITRAKVI't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud (alates 18. eluaastast)

- VITRAKVI soovitatav annus on 100 mg (5 ml) kaks korda ööpäevas.
- Teie raviarst vaatab teie annuse üle ja muudab seda vajadusel.

Lapsed ja noorukid

- Lapse pikkuse ja kehakaalu alusel määrab arst teie lapsele sobiva annuse.
- Maksimaalne soovitatav annus on 100 mg (5 ml) kaks korda ööpäevas.
- Teie lapse raviarst vaatab annuse üle ja muudab seda vajadusel.

Kuidas seda ravimit võtta

- VITRAKVI't võib võtta koos toiduga kui ka ilma.
- Ärge sööge selle ravimi kasutamise ajal greipe ega jooge greibimahla.
- Lisaks ravimile läheb vaja ka pudeliadapterit (läbimõõduga 28 mm) ja süstalt, mida saab kasutada ravimite suukaudseks manustamiseks. Alla 1 ml annuste manustamiseks kasutage 1 ml mahuga süstalt, mille skaala intervall on 0,1 ml. Ühemilliliitriste ja suuremate annuste manustamiseks kasutage 5 ml mahuga süstalt, mille skaala intervall on 0,2 ml.
 - Pudeli avamiseks vajutage pudeli korgile ja pöörake seda vastupäeva.
 - Asetage pudeliadapter pudeli kaelale ja kontrollige, et see oleks tugevalt kinnitatud.
 - Lükake süstla kolb lõpuni süstlasse, seejärel pistke süstla ots adapteri avasse. Pöörake

- pudel ümber, põhi ülespidi.
 - Tõmmates kolbi allapoole, täitke süstal väikse koguse lahusega; suurte mullide süstlast eemaldamiseks suruge kolbi tagasi üles.
 - Tõmmake kolb alla kuni märgini skaalal, mis vastab arsti määratud annusele milliliitrites.
 - Pöörake pudel tagasi püstiasendisse ja eemaldage süstal pudeliadapterist.
 - Pange süstal suhu ja suunake see põse siseküljele – see aitab teil ravimit loomulikult neelata. Suruge süstla kolb aeglaselt sisse.
 - Sulgege pudel tugevalt korgiga; jätke adapter pudeli külge.
- Vajadusel võib VITRAKVI't manustada nasogastraalse toitmissondi abil. Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas seda täpselt teha.

Kui te võtate VITRAKVI't rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või minge kohe haiglasse. Võtke ravimikarp ja see pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate VITRAKVI võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või kui oksendate pärast ravimi võtmist. Võtke oma järgmine annus tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate VITRAKVI võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on jätkata VITRAKVI võtmist täpselt nii kaua, kui arst on teile öelnud.

Kui te ei saa võtta ravimit arsti poolt määratud viisil, siis pidage kohe nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te peate **võtma kohe ühendust oma arstiga**, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest **rasketest kõrvaltoimetest**:

- pööritustunne (väga sage kõrvaltoime, võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st), surin, tuimus või põletustunne kätes ja labajalgades, raskused normaalselt kõndimisega (sage kõrvaltoime, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st). Need võivad olla **närvisüsteemi häirete** sümptomid.

Arst võib otsustada annust vähendada, ravi peatada või lõpetada.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- te võite olla kahvatu ja tunda oma südamelööke. Need võivad olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) sümptomid;
- gripilaadsed sümptomid, sh palavik. Need võivad olla vere valgeliblede arvu vähenemise (neutropeenia ja leukopeenia) sümptomid;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhukinnisus;
- lihasvalu (müalgia);
- väsimus;
- vereanalüüsi abil määratud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- kehakaalu suurenemine.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- maitsehäired (düsgeusia);
- lihasnõrkus;
- vereanalüüsi abil määratud aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (lastel väga sage).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas VITRAKVI't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 30 päeva jooksul.
- Ärge võtke ravimit, kui pudel või pudeli kork näib olevat kahjustunud või kui tundub, et pudel on lekkinud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida VITRAKVI sisaldab

Toimeaine on larotrektiniib.

1 ml suukaudset lahust sisaldab 20 mg larotrektiniibi (sulfaadina).

Teised koostisosad on:

- puhastatud vesi,
- sahharoos,
- hüdroksüpropüülbetadeks,
- glütserool (E 422),
- sorbitool (E 420),
- naatriumtsitraat (E 331),
- naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (E 339),
- sidrunhape (E 330),
- propüleenglükool (E 1520),
- kaaliumsorbaat (E 202),
- metüülparahüdroksübensoaat (E 218),
- tsitruse lõhna- ja maitseaine,
- looduslik lõhna- ja maitseaine.

Lisateavet vt lõigust 2 „VITRAKVI sisaldab“.

Kuidas VITRAKVI välja näeb ja pudeli sisu

VITRAKVI on selge, kollast või oranži värvi suukaudne lahus.

Ühes karbis on üks lastekindel klaaspudel 100 ml suukaudse lahusega.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 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-(0)297-28 06 66

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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>