

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
VITRAKVI 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää larotrektrinibisulfaattia määrän, joka vastaa 25 mg larotrektrinibia.

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää larotrektrinibisulfaattia määrän, joka vastaa 100 mg larotrektrinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova

Valkoinen läpinäkymätön kova liivatekapseli, koko 2 (18 mm pitkä x 6 mm leveä), jossa on sinisellä värillä painettu BAYER-risti ja teksti ”LARO 25 mg”.

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova

Valkoinen läpinäkymätön kova liivatekapseli, koko 0 (22 mm pitkä x 7 mm leveä), jossa on sinisellä värillä painettu BAYER-risti ja teksti ”LARO 100 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VITRAKVI on tarkoitettu monoterapiana aikuisten ja lasten kiinteiden kasvaimien hoitoon potilaille, joiden kasvaimessa on neurotrofinen tyrosiinireseptorikinaasi (*NTRK*) fuusiogeneeni, kun

- sairaus on paikallisesti edennyt, metastasoitunut tai kun leikkaus todennäköisesti johtaa vakaviin haittoihin ja
- tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

VITRAKVI-hoidon saa aloittaa syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

Ennen VITRAKVI-hoidon aloittamista on validoidulla testillä vahvistettava, että kasvainnäytteessä on *NTRK*-fuusiogeneeni.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun larotrekiniibiannos aikuisille on 100 mg kahdesti päivässä, kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla annostelu perustuu kehon pinta-alaan (body surface area, BSA). Suositeltu larotrekiniibiannos pediatrisille potilaille on 100 mg/m² kahdesti päivässä enimmäiskerta-annoksen ollessa 100 mg, kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

Ottamatta jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä korvata väliin jäänyttä annosta ottamalla kaksinkertaisen annoksen. Seuraava annos on otettava normaalin lääkkeenottoaikataulun mukaisesti. Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa lisäannosta oksennetun annoksen korvaamiseksi.

Annoksen muuttaminen

Kaikkien asteen 2 haittavaikutusten kohdalla hoidon jatkaminen voi olla tarkoituksenmukaista, mutta potilaan vointia on seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistua siitä, että haittavaikutukset eivät voimistu. Potilaita, joilla esiintyy asteen 2 ALAT- ja/tai ASAT-arvon nousua, on tarkkailtava laboratoriotestien avulla 1 - 2 viikon välein asteen 2 toksisuuden havaitsemisen jälkeen mahdollisen hoitotauon tai annoksen pienentämisen tarpeellisuuden määrittämiseksi.

Jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia:

- VITRAKVI-valmisteen antaminen on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tai asteen 1 tasolle. Jos haittavaikutus on hävinnyt 4 viikon kuluessa, aloita hoito uudelleen yhtä tasoa alemmalla annoksella.
- VITRAKVI-hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa.

VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Annosmuutos	Aikuis- ja pediatriset potilaat, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,0 m²	Pediatriset potilaat, joiden kehon pinta-ala on alle 1,0 m²
Ensimmäinen	75 mg kahdesti päivässä	75 mg/m ² kahdesti päivässä
Toinen	50 mg kahdesti päivässä	50 mg/m ² kahdesti päivässä
Kolmas	100 mg kerran päivässä	25 mg/m ² kahdesti päivässä ^a

^a Pediatristen potilaiden, joiden annos on 25 mg/m² kahdesti päivässä, on jatkettava tällä annoksella, vaikka kehon pinta-ala tulisi hoidon aikana laajemmaksi kuin 1,0 m². Kolmannen annosmuutoksen kohdalla enimmäisannoksen pitää olla 25 mg kahdesti päivässä.

VITRAKVI-hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, jotka eivät kolmen annosmuutoksen jälkeenkään siedä VITRAKVI-valmistetta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

VITRAKVI-valmisteen aloitusannosta on pienennettävä 50 % potilailla, jotka sairastavat kohtalaista (Child-Pugh B) tai vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa. Annosta ei suositella muutettavaksi lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville (Child-Pugh A) potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on tarpeen, VITRAKVI-annosta on pienennettävä 50 %. Kun estäjän annon lopettamisesta on kulunut 3 - 5 eliminaation puoliintumisaikaa, jatketaan VITRAKVI-hoitoa samalla annoksella kuin ennen CYP3A4:n estäjän annon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Antotapa

VITRAKVI on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina tai oraaliliuksena, jotka ovat keskenään vaihtokelpoiset, sillä niiden biologiset hyötyosuudet ovat keskenään samanlaiset.

Potilasta on neuvottava nielemään kapseli kokonaisena vesilasillisen kera. Karvaan maun vuoksi kapselia ei saa avata, pureskella tai murskata.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan, mutta niitä ei pidä ottaa greipin tai greippimehun kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho eri kasvaintyypeissä

VITRAKVI-valmisteen hyöty on osoitettu yksihaaraisissa tutkimuksissa käsittäen kohtalaisen pienen määrän tutkimuspotilaita, joiden kasvaimissa esiintyy *NTRK*-fuusiogeneeni. VITRAKVI-valmisteen suotuisat vaikutukset on osoitettu perustuen kokonaisvasteprosenttiin ja vasteen kestoon rajoitetussa määrässä kasvaintyyppisiä. Vaikutus voi olla suuruudeltaan erilainen riippuen kasvaintyyppistä sekä muista samanaikaisista geenimuutoksista (ks. kohta 5.1). Näistä syistä johtuen VITRAKVI-valmistetta tulee käyttää vain, jos ei ole hoitovaihtoehtoja, joiden kliininen hyöty on osoitettu tai jos tällaiset hoitovaihtoehdot on jo käytetty (ts. ei tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja).

Neurologiset reaktiot

Larotrektrinibia saavilla potilailla on raportoitu neurologisia reaktioita, mukaan lukien heitehuimausta, kävelyhäiriötä ja parestesiaa (ks. kohta 4.8). Suurin osa neurologisista reaktioista ilmaantui kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. VITRAKVI-hoidon keskeyttämistä, annoksen laskua tai hoidon lopettamista on harkittava näiden oireiden vaikeusasteesta ja oireiden pysyvyydestä riippuen (ks. kohta 4.2).

Transaminaasien nousu

Larotrektrinibia saavilla potilailla raportoitiin ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.8). Suurin osa ALAT- ja ASAT-arvojen noususta tapahtui 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksan toimintaa, mukaan lukien ALAT- ja ASAT-arvoja, on tarkkailtava ennen ensimmäisen annoksen antamista ja kuukausittain 3 ensimmäisen hoitokuukauden ajan sekä sen jälkeen määrääjain hoidon aikana. Jos potilaalla esiintyy transaminaasiennousua, testejä on tehtävä useammin. Keskeytä VITRAKVI-hoito tai lopeta se pysyvästi haitan vaikeusasteesta riippuen. Jos VITRAKVI-hoito keskeytetään, annosta tulee muuttaa, kun hoito aloitetaan myöhemmin uudelleen (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP3A4/P-gp-indusoidijien kanssa

Vältä VITRAKVI-valmisteen samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4/P-gp-indusoidijien kanssa koska on riski, että lääkealtistus pienenee (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Lisääntymiskykyisiä miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset larotrektrinibiin

CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjien vaikutus larotrektrinibiin

Larotrektrinibi on sytokromi P450 (CYP) 3A:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssi proteiinin (BCRP) substraatti. VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A:n estäjien, P-gp:n ja BCRP:n estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nefinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, troleandomysiini, vorikonatsoli tai greippi) kanssa voi suurentaa larotrektrinibin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.2).

Kliiniset tutkimustulokset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n ja BCRP:n estäjä) 200 mg kerran päivässä 7 vuorokauden ajan nostaa larotrektrinibin C_{max} -arvon 2,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 4,3-kertaiseksi.

Kliiniset tutkimustulokset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti yhden 600 mg:n annoksen kanssa rifampisiinia (P-gp:n ja BCRP:n estäjä) nostaa larotrektrinibin C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,7-kertaiseksi.

CYP3A:n ja P-gp:n indusoidijien vaikutus larotrektrinibiin

VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n ja P-gp:n indusoidijien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini tai mäkikuisma) kanssa voi pienentää larotrektrinibin pitoisuuksia plasmassa, joten sitä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Kliiniset tutkimukset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti 600 mg:n kanssa rifampisiinia (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n indusoidija) kahdesti päivässä 11 vuorokauden ajan laskee larotrektrinibin C_{max} -arvoa 71 % ja AUC-arvoa 81 %. Kliinistä tietoa kohtalaisten indusoidijien vaikutuksesta ei ole saatavilla, mutta larotrektrinibin altistuksen pieneminen on odotettavissa.

Larotrektrinibin vaikutukset muihin aineisiin

Larotrektrinibin vaikutus CYP3A:n substraatteihin

Terveillä aikuisilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto (100 mg kahdesti vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) nosti suun kautta annetun midatsolaamin C_{max} -arvon ja AUC-arvon 1,7-kertaiseksi verrattuna pelkkään midatsolaamiin, mikä viittaa siihen, että larotrektrinibi on CYP3A:n heikko estäjä.

Noudata varovaisuutta VITRAKVI-valmistetta käyttävillä potilailla sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen leveys (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi tai takrolimuusi). Jos näitä CYP3A:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen leveys, on käytettävä samanaikaisesti VITRAKVI-valmisteen kanssa, on CYP3A:n substraattien annoksia ehkä pienennettävä haittavaikutusten vuoksi.

Larotrektrinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi indusoi CYP2B6:ta. Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Larotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on OATP1B1:n estäjä. Kliinisiä tutkimuksia larotrektrinibin yhteisvaikutuksista OATP1B1:n substraattien kanssa ei ole tehty. Sen vuoksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että larotrektrinibin samanaikainen anto OATP1B1:n substraattien (esim. valsartaani, statiinit) kanssa saattaisi lisätä niiden altistusta.

Larotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemiin entsyymeihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on PXR:n säätelemien entsyymien heikko indusoija (esim. CYP2C-perhe ja UGT). Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP19:n substraattien (repaglinidi, varfariini, tolbutamidi tai omepratsoli) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Hormonaaliset raskaudenehkäisy menetelmät

Toistaiseksi ei ole tietoa siitä heikentääkö larotrektrinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisy menetelmien tehoa. Tämän vuoksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisy menetelmiä käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Larotrektrinibin vaikutusmekanismista johtuen sikiölle aiheutuvan haitan riskiä ei voida sulkea pois annettaessa larotrektrinibia raskaana olevalle naiselle. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen VITRAKVI-hoidon aloittamista.

Lisääntymiskykyisiä naisia on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisy menetelmää VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Koska toistaiseksi ei ole tietoa heikentääkö larotrektrinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisy menetelmien tehoa, systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisy menetelmiä käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

Lisääntymiskykyisiä miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisy menetelmää VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa larotrektrinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi VITRAKVI-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö larotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava VITRAKVI-hoidon ja viimeistä annosta seuraavien 3 vuorokauden ajaksi.

Hedelmällisyys

Larotrektrinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Toksisuustutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden kannalta merkityksellisiä vaikutuksia, kun larotrektrinibia annosteltiin toistuvasti (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

VITRAKVI-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Larotrektrinibia saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja uupumusta; nämä oireet ovat olleet lähinnä asteen 1 ja 2 oireita ja ilmenneet 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tämä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei VITRAKVI-hoito aiheuta heille haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä VITRAKVI-valmisteen haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat esiintymistiheydeltään laskevassa suuruusjärjestyksessä ALAT-arvon nousu (32%), uupumus (30%), ummetus (29%), ASAT-arvon nousu (27%), heitehuimaus (26%), oksentelu (23%), anemia (23%) ja pahoinvointi (22%).

Suurin osa haittavaikutuksista oli asteen 1 tai 2 haittavaikutuksia. Aste 4 oli korkein ilmoitettu aste, ja se koski kahta haittavaikutusta: neutrofiilimäärän lasku (1%), ALAT-arvon nousu (1%) ja ASAT-arvon nousu ($< 1\%$). Seuraavien haittavaikutusten kohdalla aste 3 oli korkein ilmoitettu aste: anemia, painon nousu, uupumus, heitehuimaus, parestesia, lihasheikkous, pahoinvointi, myalgia, kävelyhäiriö, oksentelu ja leukosyyttien määrän lasku. Kaikkia raportoituja asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi alle 5%:lla potilaista anemiaa (8%) lukuun ottamatta.

5%:lla potilaista VITRAKVI-hoito lopetettiin pysyvästi hoidon aikana ilmaantuneiden haittavaikutusten vuoksi riippumatta siitä arvioitiinko haitta lääkehoidosta aiheutuvaksi vai ei (yksi tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, sappiteiden adenokarsinoma, kävelyhäiriö, suolen perforaatio, keltaisuus, syöpäkasvaimen eteneminen, neutrofiilimäärän lasku, ohutsuolen tukos, selkäytimen puristustila ja virusinfektio). Annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa ilmeni hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Luettelo haittavaikutuksista

VITRAKVI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 196 potilaalla, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä, yhdessä meneillään olevista kolmesta kliinisestä tutkimuksesta: tutkimukset 1 ja 2 ("NAVIGATE") sekä 3 ("SCOUT"). Turvallisuusanalyysin koko populaatio koostui potilaista, joiden mediaani-ikä oli 37,5 vuotta (vaihteluväli: 0,1-84), ja joista 37% oli pediatria potilaita. Turvallisuusanalyysin koko populaation (n=196) hoitoajan mediaani oli 9,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,10-51,6).

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla (n=196) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2 ja taulukossa 3.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla potilailla (turvallisuusanalyysin koko populaatio = 196)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Kaikki asteet	Asteet 3 ja 4
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	
	Yleinen		Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ^a
	Melko harvinainen		Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus	
	Yleinen	Kävelyhäiriö Parestesia	Heitehuimaus Parestesia
	Melko harvinainen		Kävelyhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	
	Yleinen	Makuhäiriö ^b	
	Melko harvinainen		Pahoinvointi Oksentelu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu	
	Yleinen	Lihashyökkös	Lihaskipu Lihashyökkös
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	
	Yleinen		Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	
	Yleinen	Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu ^a Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu ^a Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)

^a Asteen 4 haittavaikutuksia raportoitiin

^b ”Makuhäiriö” sisältää suositellut termit ”dysgeusia” ja ”makuhäiriö”

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla (n = 73), kaikki asteet

Elinjärjeste lmäluokka	Yleisyys	Imeväisikäiset ja pikkulapset (n=29) ^a	Lapset (n=30) ^b	Nuoret (n=14) ^c	Pediatriiset potilaat (n=73)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)
Hermosto	Hyvin yleinen			Heitehuimaus	
	Yleinen		Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö	Parestesia	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö
Ruoansulat uselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	Pahoinvointi Oksentelu	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu
	Yleinen		Makuhäiriö	Ummetus	Makuhäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen		Lihaskipu Lihasheikkous	Lihaskipu Lihasheikkous	Lihaskipu Lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	Uupumus	Uupumus	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotrans feraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotrans feraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransf eraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotra nsferaasin (ASAT) nousu Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotran sferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu
	Yleinen		Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	

^a Imeväisikäiset/pikkulapset (28 päivää - 23 kuukautta): kaksi asteen 4 reaktiota neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) raportoitiin. Asteen 3 reaktioita mukaan lukien seitsemän tapausta, joissa neutrofiilimäärä laski (neutropenia) ja kolme anemiatapausta, kolme painonnousutapausta (painon epänormaali lisääntyminen) ja yksi ALAT-arvon nousutapausta sekä yksi oksentelutapausta.

^b Lapset (2 - 11 vuotta): asteen 4 reaktioita ei raportoitu. Kolme asteen 3 tapausta neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ja yksi parestesiatapausta sekä yksi lihaskiputapausta.

^c Nuoret (12 - < 18 vuotta): asteen 3 ja 4 reaktioita ei raportoitu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset reaktiot

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=196) asteeltaan korkein havaittu neurologinen reaktio oli asteen 3 reaktio, mikä havaittiin viidellä potilaalla (3 %) ja joita olivat heitehuimaus (kaksi potilasta, 1 %), parestesia (kaksi potilasta, 1 %) ja kävelyhäiriö (yksi potilas, < 1 %). Kokonaisesiintyvyydet olivat seuraavat: huimaus 26 %, parestesia 8 % ja kävelyhäiriö 4 %. Annoksen muuttamiseen johtaneita neurologisia reaktioita olivat heitehuimaus (2 %), parestesia (1 %) ja kävelyhäiriö (< 1 %). Yksi potilas keskeytti hoidon lopullisesti johtuen asteen 3 kävelyhäiriöstä. Yhtä tapausta lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa, joissa hoitovasteesta oli näyttöä, hoitoa pystyttiin jatkamaan annosta pienentämällä ja/tai antoväliä harventamalla (ks. kohta 4.4).

Transaminaasin nousut

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=196), asteeltaan korkein havaittu transaminaasin nousu oli asteen 4 ALAT-arvon nousu 2 potilaalla (1 %) ja ASAT-arvon nousu 1 potilaalla (< 1 %). Asteen 3 ALAT-arvon nousu havaittiin 4 potilaalla (2 %) ja ASAT-arvon nousu 2 potilaalla (1 %). Suurin osa asteen 3 nousuista ilmaantui ensimmäisen tai toisen hoitokuukauden aikana ja palautui asteeseen 1 kuukauteen 3 - 4 mennessä. Asteen 2 ALAT-arvon nousuja havaittiin 10 potilaalla (5 %) ja ASAT-arvon nousuja 8 potilaalla (4 %) sekä asteen 1 ALAT-arvon nousuja havaittiin 47 potilaalla (24 %) ja ASAT-arvon nousuja 41 potilaalla (21 %). Annoksen muuttamiseen johtaneita ALAT-arvon nousuja esiintyi 10 potilaalla (5 %) ja vastaavia ASAT-arvon nousuja 8 potilaalla (4 %) (ks. kohta 4.4). Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa pysyvästi asteen 3 - 4 ASAT- ja ALAT-arvojen nousun vuoksi.

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

VITRAKVI-valmistetta saaneista 196 potilaasta 73 potilasta (37 %) oli vähintään 28 vuorokauden ja enintään 18 vuoden ikäisiä. Näistä 73 potilaasta 40 % oli iältään 28 vuorokauden - < 2 vuoden ikäisiä (n=29), 41 % oli 2 - < 12-vuotiaita (n=30) ja 19 % oli 12 - < 18-vuotiaita (n=14). Pediatrisen populaation (< 18-vuotiaat) turvallisuusprofiili oli raportoitujen haittavaikutustyyppien osalta yhdenmukainen aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa. Haittavaikutuksista suurin osa oli asteen 1 ja 2 haittavaikutuksia (ks. taulukko 3) ja ne korjautuivat ilman VITRAKVI-annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Seuraavassa luetellut haittavaikutukset olivat pediatrialla potilailla yleisempiä kuin aikuisilla: oksentelu (38 % vs. aikuisilla 15 %), leukosyyttimäärän lasku (16 % vs. aikuisilla 11 %), neutrofiilimäärän lasku (27 % vs. aikuisilla 7 %) ja veren alkalisen fosfaatin nousu (12 % vs. aikuisilla 4 %).

Iäkkäät

Niistä turvallisuusanalyysin koko populaation muodostaneesta 196 potilaasta, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta, 35 potilasta (18 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 10 potilasta (5 %) oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Iäkkäiden potilaiden (≥ 65-vuotiaat) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen nuoremmilla potilailla havaitun kanssa. Haittavaikutuksista kävelyhäiriötä (11 % vs. 5 % kaikilla aikuisilla) esiintyi yleisemmin 65-vuotiailla ja vanhemmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

VITRAKVI-valmisteen yliannostuksesta tietoa on saatavilla rajoitetusti. Yliannostuksen oireita ei tiedetä tarkasti. Yliannostustapauksessa lääkärin on huolehdittava yleisistä tukitoimenpiteistä ja annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE53.

Vaikutusmekanismi

Larotrektrinibi on adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva selektiivinen tropomyosiinireseptorikinaasin (TRK) estäjä, jonka vaikutus muihin kinaaseihin on pyritty minimoimaan. Larotrektrinibin kohde on TRK-proteiiniperhe, johon kuuluvat TRKA, TRKB ja TRKC, joita koodaavat vastaavasti geenit *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3*. Laajoissa puhdistetuilla entsyymeillä tehdyissä määrityksissä larotrektrinibi esti TRKA-, TRKB- ja TRKC-proteiineja sen IC₅₀-arvojen ollessa välillä 5 - 11 nM. Muiden kinaasien estoaktiivisuus esiintyi 100 kertaa suuremmilla pitoisuuksilla. Larotrektrinibi osoitti *in vitro* ja *in vivo* -kasvainmalleissa antitumoraalista aktiivisuutta soluissa, joissa esiintyi TRK-proteiinien konstitutiivista aktivoitumista joko fuusiogeenin, proteiinin säätelydomeenin deleetion tai TRK-proteiinien yli-ilmentymisen seurauksena.

Lukukehyksen säilyttävät geenien fuusiotapahtumat, jotka ovat seurausta kromosomien uudelleenjärjestymisistä ihmisen *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* -geenien kohdalla, johtavat onkogeenisten TRK-fuusioproteiinien muodostumiseen. Nämä uudenlaiset onkogeeniset proteiiniyhdistelmät ilmenevät poikkeavasti ja ovat konstitutiivisesti aktiivisia ja aktivoivat solun jakautumiseen ja eloonjäämiseen osallistuvia alavirran solusignaalintireittejä, mikä johtaa TRK-fuusiopositiiviseen syöpään.

Hankinnaiseen resistenssiin liittyviä mutaatioita on havaittu silloin, kun tauti etenee TRK-estohoidon aikana. Larotrektrinibi oli erittäin heikosti aktiivinen solulinjoissa, joissa oli pistemutaatioita TRKA-kinaasiosassa, mukaan lukien kliinisesti tunnistettu hankinnaisen resistenssin mutaatio G595R. TRKC-kinaasiosassa esiintyviä pistemutaatioita, joihin liittyy kliinisesti tunnistettu hankinnainen larotrektrinibiresistenssi, ovat muun muassa G623R, G696A ja F617L.

Molekulaarisia syitä primaariseen resistenssiin larotrektrinibille ei tunneta. Tämän vuoksi ei tiedetä, vaikuttaako samanaikaisesti olemassa oleva onkogeeninen ajuri *NTRK*-geenifuusion lisäksi TRK-inhibition tehoon. Samanaikaisten genomimuutosten vaikutusta larotrektrinibin tehoon on esitetty alla (ks. kohta Kliininen teho).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

36 terveellä aikuisella koehenkilöllä, jotka saivat 100 - 900 mg:n kerta-annoksen, VITRAKVI ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävällä tavalla. 200 mg:n annos vastaa huippualltistusta (C_{max}), joka havaittiin annettaessa larotrektrinibia 100 mg kahdesti päivässä, kun lääkepitoisuus oli saavuttanut vakaan tilan. QTcF-ajan havaittiin lyhenevän VITRAKVI-annostelun myötä, jolloin maksimaalinen keskimääräinen vaikutus havaittiin 3 - 24 tuntia C_{max}-altistuksen jälkeen. Tällöin QTcF-ajan geometrinen keskimääräinen lasku lähtötilanteesta oli -13,2 ms (vaihteluväli -10 ms - (-15 ms)). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Kliininen teho

Yleiskatsaus tutkimuksiin

VITRAKVI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmessa, syöpää sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille suoritetussa avoimessa, yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (taulukko 4). Tutkimukset jatkuvat yhä.

Tutkimukseen 1 ja tutkimukseen 3 ("SCOUT") saivat osallistua potilaat, joilla oli dokumentoitu *NTRK*-fuusiogeneeni tai joilla ei ollut sitä. Tutkimukseen 2 ("NAVIGATE") otetuilla potilailla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Tehon yhdistettyyn ensisijaiseen analyysijoukkoon oli otettu näistä kolmesta tutkimuksesta mukaan 164 potilasta, joilla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Mukaan otetuilla potilailla oli RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitu, mitattavissa oleva sairaus, muu kuin keskushermostossa oleva primaarikasvain ja he olivat saaneet vähintään yhden annoksen larotrekiniibia heinäkuusta 2019 lähtien. Näiden potilaiden oli täytynyt saada edeltävä syöpätyypin ja syövän vaiheen mukainen standardihoito tai tutkijan arvioon perustuen heidän olisi täytynyt käydä läpi radikaali leikkaus (kuten esimerkiksi raaja-amputaatio, kasvojen resektio tai halvaukseen johtava toimenpide), tai oli todennäköistä, että he eivät olisi pitkälle edenneen sairautensa vuoksi sietäneet käytettävissä olevia vakiohoitoja tai saaneet niistä kliinisesti merkittävää hyötyä. Tärkeimmät tehon päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) määrittelemät kokonaisvasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Lisäksi 24:ää potilasta, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia ja mitattavissa oleva sairaus lähtötilanteessa, hoidettiin tutkimuksessa 2 ("NAVIGATE") ja tutkimuksessa 3 ("SCOUT"). Kaikki potilaat, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, olivat saaneet aiemmin syöpähoitoa (leikkaus, sädehoito ja/tai aiempi systeeminen hoito). Tutkija arvioi kasvainvasteet käyttäen RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä.

NTRK-fuusiogeneenit identifioitiin käyttämällä seuraavia molekulaarisia testimenetelmiä: uuden sukupolven sekvensointi (NGS) 166 potilaalla, käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) 9 potilaalla, fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio (FISH) 12 potilaalla ja NanoString 1 potilaalla. Testit suoritettiin sertifioiduissa laboratorioissa rutiininomaisesti.

Taulukko 4: Tehon analyysiin mukaan otetut kiinteiden ja primaaristen keskushermoston kasvainten kliiniset tutkimukset

Tutkimuksen nimi, asetelma ja potilasjoukko	Annos ja lääkekuoto	Tehon analyysiin mukaan otetut kasvaintyytit	n
<p>Tutkimus 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 1 avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; laajennuskohortti edellytti kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaita), joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni 	Annokset, joiden suuruus on enintään 200 mg kerran tai kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Kilpirauhanen (n=4) Sylkirauhanen (n=3) GIST (n=2) ^a Pehmytkudossarkooma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Tuntematon primaarinen syöpä (n=1)	13
<p>Tutkimus 2 "NAVIGATE" NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 2 monikansallinen avoin kasvaimien ns. koritutkimus ("basket" study) Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni 	100 mg kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Kilpirauhanen (n=23) ^b Sylkirauhanen (n=18) Pehmytkudossarkooma (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Kolorektaalinen (n=8) Keskushermosto, primaarinen (n=7) Melanooma (n=6) Rinta, ei-sekretorinen (n=3) Rinta, sekretorinen (n=2) GIST (n=2) ^a Sappi (n=2) Haima (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Umpilisäke (n=1) Osteosarkooma (n=1) Maksa (n=1) ^e Eturauhanen (n=1)	105
<p>Tutkimus 3 "SCOUT" NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 1/2 monikansallinen, avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; vaiheenn 2 laajennuskohortti edellytti pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni, mukaan lukien paikallisesti edennyt infantiili fibrosarkooma ≥ 1 kuukauden - 21 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat, joilla oli pitkälle edennyt syöpä tai primaarisia keskushermoston kasvaimia 	Annokset, joiden suuruus on enintään 100 mg/m ² kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Infantiili fibrosarkooma (n=32) Pehmytkudossarkooma (n=18) Primaarinen keskushermosto (n=17) Osteosarkooma (n=1) Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (n=1) Melanooma (n=1)	70
Potilaiden kokonaismäärä (n)			188

* käsittää 164 potilasta, joilla IRC on arvioinut kasvainvasteen ja 24 potilasta, joilla on primaarisia keskushermoston kasvaimia (mukaan lukien astrozytooma, glioblastooma, gliooma, glioneuronaaliset kasvaimet, neuronaaliset ja sekamuotoiset neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet ja primitiivinen neuro-ektodermaalinen kasvain) ja joilla tutkija on arvioinut kasvainvasteen

^a GIST: ruoansulatuskanavan stroomakasvain

- ^b aivoissa olevia metastaaseja havaittiin kuudella NSCLC-, neljällä kilpirauhas-, kahdella melanooma-, yhdellä SCLC- ja yhdellä rintapotilaalla (ei-sekretorinen)
^c NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
^d SCLC: pienisoluinen keuhkosityöpä
^e hepatosellulaarinen karsinooma

Yhdistettyyn analyysiin otettujen 164 potilaan, joilla oli kiinteitä kasvaimia, joissa oli *NTRK*-fuusiogeeni, ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä 42 vuotta (vaihteluväli 0,1 - 84 vuotta); 34 % < 18-vuotiaita ja 66 % ≥ 18-vuotiaita; 77 % valkoihoisia ja 49 % miehiä; ja ECOG PS 0 - 1 (86 %), 2 (12 %) tai 3 (2 %). Yhdeksänkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi terapiaksi. Näistä 77 % oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa mediaanin ollessa 1 aiemmin saatu hoito. Kaikista potilaista 22 % ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä terapiaa. Näillä 164 potilaalla yleisimmät kasvaintyyppit olivat pehmytkudossarkooma (22 %) infantiili fibrosarkooma (20 %), kilpirauhasen syöpä (16 %), sylkirauhaskasvain (13 %) ja keuhkosityöpä (8 %). Lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet kahdellekymmenelleneljälle potilaalle, joilla oli keskushermoston kiinteä kasvain, joissa oli tutkijan mukaan *NTRK*-fuusiogeeni, olivat seuraavat: mediaani-ikä 8 vuotta (vaihteluväli 1,3 - 79 vuotta); 20 potilasta < 18-vuotiaita ja 4 potilasta ≥ 18-vuotiaita, 19 potilasta valkoihoisia ja 11 potilasta miespuolisia ja ECOG PS 0 - 1 (22 potilasta) tai 2 (1 potilas). Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi hoidoksi. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaani oli 1.

Tehoa koskevat tulokset

Taulukoissa 5 ja 6 esitetään seuraavat yhdistetyt tehoa koskevat tulokset: kokonaisvasteprosentti, vasteen kesto ja aika ensimmäiseen vasteeseen ensisijaisessa analyysijoukossa (n=164) sekä myöhemmin (*post-hoc*) lisätyt primaariset keskushermostokasvaimet (n=24) muodostaen yhdistetyn joukon (n=188).

Taulukko 5: Kiinteiden kasvainten yhdistetyt tehoa koskevat tulokset mukaan lukien ja pois lukien primaariset keskushermoston kasvaimet

Tehon parametri	Kiinteiden kasvainten analyysi pois lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=164)^a	Kiinteiden kasvainten analyysi, mukaan lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=188)^{a, b}
Kokonaisvasteprosentti (ORR) % (n) [95 % CI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Täydellinen vaste (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Täydellinen patologinen vaste ^c	5 % (8)	4 % (8)
Osittainen vaste (PR)	49 % (80)	44 % (83) ^d
Aika ensimmäiseen vasteeseen (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Vasteen kesto (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli] % joissa kesto ≥ 12 kuukautta % joissa kesto ≥ 24 kuukautta	NR [0,0+; 50,6+] 76 % 67 %	NR [0,0+; 50,6+] 74 % 65 %

NR: ei saavutettu (not reached)

+ merkitsee edelleen jatkuvaa

^a Riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi koskien kiinteitä kasvaimia, primaariset keskushermostokasvaimet pois lukien, RECIST v1.1 -kriteerin mukaan (164 potilasta).

^b Tutkijan arviointi, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä ja joka koski primaarisia keskushermostokasvaimia (24 potilasta).

^c Patologinen täydellinen vaste oli niiden potilaiden saavuttama täydellinen vaste, joita oli hoidettu larotrekiniibilla ja joille myöhemmin oli tehty osapoisto ja leikkauksenjälkeisessä patologisessa arvioinnissa marginaalit olivat negatiiviset eikä ollut elinkykyisiä kasvainsoluja. Näiden potilaiden paras leikkausta edeltävä vaste luokiteltiin leikkauksen jälkeen patologiseksi täydelliseksi vasteeksi RECIST v1.1:n mukaan.

^d Lisäksi 1 %:lla (2 potilaalla, joilla keskushermoston primaarinen tuumori) oli osittaiset vasteet, odottaa vielä varmistusta.

Taulukko 6: Kokonaisvasteprocentti ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin

Kasvaintyyppi	Potilaat (n=188)	Kokonaisvasteprocentti		Vasteen kesto		
		%	95 % CI	≥ 12 kk	≥ 24 kk	Vaihteluväli (kk)
Pehmytkudos-sarkooma ^a	36	81 %	64 %, 92 %	69 %	69 %	0,0+; 50,6+
Infantiili fibrosarkooma ^a	32	97 %	84 %, 100 %	72 %	63 %	1,6+; 28,6+
Kilpirauhanen ^a	27	56 %	35 %, 75 %	93 %	58 %	3,7+; 32,9
Primaarinen keskushermosto-kasvain ^b	24	21 %	7 %, 42 %	NR	NR	1,7+; 10,1+
Sylkirauhanen ^a	21	86 %	64 %, 97 %	94 %	87 %	1,9+; 44,7+
Keuhkot ^a	13	77 %	46 %; 95 %	62 %	62 %	3,7+; 36,8+
Paksusuoli ^a	8	38 %	9 %; 76 %	50 %	NR	5,4+; 20,7+
Melanooma ^a	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+; 23,2+
Rinta ^{a, c}	5	60 %	15 %, 95 %	NR	NR	5,6+; 9,2+
Ruoansulatuskanavan stroomakasvain ^a	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Osteosarkooma ^a	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarsinooma ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Haima ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Synnynäinen mesoblastinen nefrooma ^a	1	100 %	3 %, 100 %	NR	NR	20,8+
Tuntematon primaarinen syöpä	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Umpilisäke ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Maksa	1	NE	NA	NA	NA	NA
Eturauhanen	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR = vasteen kesto (duration of response)

NA = ei sovellettavissa (not applicable), koska määrä oli pieni tai vaste puuttui

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

NR = ei saavutettu (not reached)

PD = etenevä sairaus (progressive disease)

SD = stabiili sairaus (stable disease)

+ tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

^a riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi RECIST v1.1 -kriteerien mukaan

^b potilaat, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, arvioitiin käyttäen tutkijan arviointia, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä

^c kolmella potilaalla ei-sekretorinen (1 täydellinen, 1 osittainen hoitovaste ja 1 etenevä sairaus) ja kahdella potilaalla sekretorinen rintasyöpä (1 osittainen hoitovaste ja 1 stabiili sairaus)

TRK-fuusiopositiivisen syövän harvinaisuuden vuoksi tutkittiin monia eri kasvaintyyppisiä edustavia potilaita, ja joitakin kasvaintyyppisiä esiintyi vain pienellä määrällä potilaita. Tämä aiheuttaa epävarmuutta eri kasvaintyyppien kokonaisvasteprocenteissa. Kokonaisvasteprocentti koko populaatiossa ei välttämättä vastaa odotettua vastetta tietyillä kasvaintyypeillä.

Aikuisten alaryhmässä (n=109) kokonaisvasteprocentti oli 63 %. Pediatriassa alaryhmässä (n=55) kokonaisvasteprocentti oli 91 %.

Potilaista 165:lle tehtiin laaja molekulaarinen tutkimus ennen larotrekinihoitoa.

Kokonaisvasteprocentti niillä 79 potilaalla, joilla oli muita genomimuutoksia *NTRK*-fuusiogeenin lisäksi, oli 58 % ja niillä 86 potilaalla, joilla ei ollut muita genomimuutoksia, kokonaisvasteprocentti oli 74 %.

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko koostui 164 potilaasta ja siihen ei sisällynyt primaarisia keskushermostokasvaimia. Hoitoajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 14,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,10 - 51,6 kuukautta) perustuen heinäkuun 2019 välianalyysiin. Neljäkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut VITRAKVI-valmistetta 12 kuukauden ajan tai kauemmin ja 21 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 24 kuukauden ajan tai kauemmin, seurannan jatkuessa analyysin suorittamishetkellä.

Analyysin suorittamishetkellä vasteen mediaanikestoa ei ollut saavutettu, arviolta 76 % [95 % CI: 67, 85] vasteista kesti 12 kuukautta tai kauemmin ja 67 % [95 % CI: 55, 78] vasteista kesti 24 kuukautta tai kauemmin. Yhdeksänkymmentä prosenttia (90 %) [95 % CI: 85; 95] hoidetuista potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon alkamisesta ja 82 % [95 % CI: 75, 90] kahden vuoden kuluttua kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa vielä saavuttamatta. Analyysin suorittamishetkellä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 33,4 kuukautta, etenemisvapaan elossaoloajan ollessa vuoden kuluttua 66 % [95 % CI: 58, 74] ja kahden vuoden kuluttua 58 % [95 % CI: 48, 67]. Kasvaimen koon mediaani pieneni yhdistetyssä ensisijaisessa analyysijoukossa 68 %.

Potilaat, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia

Analyysihetkellä niistä 24:stä potilaasta, joilla oli primaari keskushermoston kasvain, varmistettu hoitovaste havaittiin 5 potilaalla (21 %), joista täydellinen hoitovaste 2 potilaalla (8 %) ja osittainen hoitovaste 3 potilaalla (12,5 %). Kahdella muulla potilaalla (8 %) havaittiin vielä varmistamaton osittainen vaste. 15 muulla potilaalla (63 %) sairaus oli stabiili. Kahdella potilaalla (8 %) sairaus oli etenevä. Tietojen keräämisen lopettamisen hetkellä hoitoaika vaihteli välillä 1,2 - 21,4 kuukautta ja hoito oli meneillään 15 potilaalla 24:stä, näistä potilaista yhden saadessa etenemisen jälkeistä hoitoa.

Ehdollinen hyväksyntä

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

VITRAKVI-kapseleita saaneilla syöpäpotilailla larotrektrinibin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutettiin noin 1 tunti annostelun jälkeen. Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 3 tuntia ja vakaa tila saavutetaan 8 vuorokaudessa, jolloin systeeminen kertyminen elimistöön on 1,6-kertainen. 100 mg:n suositellulla annoksella, joka otetaan kahdesti päivässä, vakaan tilan aritmeettinen keskiarvo (\pm keskihajonta) C_{max} aikuisilla oli 914 ± 445 ng/ml ja päivittäinen AUC aikuisilla oli 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, ettei larotrektrinibi ole OATP1B1- tai OATP1B3-proteiinien substraatti.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi ei kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla estä proteiineja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 tai CYP2D6 ja että se ei todennäköisesti vaikuta näiden CYP-proteiinien substraattien puhdistumaan.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi ei kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla estä kuljettajaproteiineja BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K eikä todennäköisesti vaikuta näiden kuljettajaproteiinien substraattien puhdistumaan.

Imeytyminen

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina ja oraaliliuoksena.

Larotrektrinibin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 34 % (vaihteluväli: 32 - 37 %) suun kautta otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Terveillä aikuisilla koehenkilöillä larotrektrinibin AUC oraaliliuos-lääkemuodossa oli samanlainen kuin kapselissa, mutta C_{max} oli oraaliliuosformulaatiossa 36 % korkeampi kuin kapselissa.

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta rasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen, larotrektrinibin C_{max} pieneni noin 35 % eikä AUC-arvossa havaittu vaikutusta verrattuna tilanteeseen, jossa koehenkilöt olivat paastonneet yön yli.

Mahan pH:ta nostavien aineiden vaikutus larotrektrinibiin

Larotrektrinibin liukoisuus riippuu pH:sta. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että nestemäärien ollessa maha-suolikanavalle merkityksellisiä larotrektrinibi on täysin liukeneva maha-suolikanavan koko pH-alueella. Tämän vuoksi pH:ta muuttavat aineet eivät todennäköisesti vaikuta larotrektrinibiin.

Jakautuminen

Larotrektrinibin keskimääräinen jakautumistilavuus terveillä aikuisilla koehenkilöillä oli 48 litraa sen jälkeen kun i.v.-mikromerkkiainetta oli annettu laskimoon yhdessä suun kautta annetun 100 mg:n annoksen kanssa. Larotrektrinibin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* oli noin 70 % eikä se riippunut lääkkeen pitoisuudesta. Veren ja plasman pitoisuuksien suhde oli noin 0,9.

Biotransformaatio

Larotrektrinibi metaboloitui pääasiassa CYP3A4/5-entsyymien välityksellä *in vitro*. Sen jälkeen, kun terveille aikuisille koehenkilöille oli annettu suun kautta 100 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä larotrektrinibia, muuttumaton larotrektrinibi (19 %) ja O-glukuronidi, jota muodostuu hydroksipyrrolidiini-urea-osan menettämisen jälkeen (26 %), olivat lääkkeen tärkeimmät radioaktiiviset komponentit verenkierrossa.

Eliminaatio

Larotrektrinibin puoliintumisaika plasmassa syöpäpotilailla, joille annettiin 100 mg VITRAKVI-valmistetta kahdesti päivässä, oli noin 3 tuntia. Larotrektrinibin keskimääräinen puhdistuma (CL) oli noin 34 l/h sen jälkeen, kun potilaille oli annettu i.v.-mikromerkkiainetta laskimoon yhdessä suun kautta annetun 100 mg:n VITRAKVI-annoksen kanssa.

Erittyminen

Sen jälkeen, kun terveille aikuisille koehenkilöille oli annettu suun kautta 100 mg radioaktiivisesti merkittyä larotrektrinibia, annetusta radioaktiivisuudesta 58 % havaittiin ulosteessa ja 39 % havaittiin virtsassa, ja kun i.v.-mikromerkkiaineannos oli annettu yhdessä suun kautta annettavan 100 mg:n larotrektrinibiannoksen kanssa, 35 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin ulosteessa ja 53 % virtsassa. Virtsaan muuttumattomana erittyneen lääkkeen fraktio oli 29 % i.v.-mikromerkkiaineannoksen antamisen jälkeen, mikä osoittaa, että 29 % kokonaispuhdistumasta erittyi suoraan munuaisten kautta.

Lineaarisuus/ei-linearisuus

Larotrektrinibin pitoisuus-aikakuvaajan alainen pinta-ala plasmassa (AUC) ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) terveillä aikuisilla koehenkilöillä kerta-annoksen jälkeen olivat lineaarisia 400 mg:aan asti ja hieman lineaarisia suurempia annoksilla 600 - 900 mg.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, altistus (C_{max} ja AUC) pediatrisilla potilailla (1 kuukautta - < 3 kuukautta) suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä, oli kolme kertaa suurempi kuin aikuisten (> 18 vuotta) altistus, kun näille annettiin 100 mg:n annos kahdesti päivässä. Suositellulla annoksella C_{max} pediatrisilla potilailla (≥ 3 kuukautta - < 12 vuotta) oli suurempi kuin aikuisilla, mutta AUC oli samankaltainen kuin aikuisilla. Yli 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla suositellulla annoksella saadaan todennäköisesti samankaltainen C_{max} ja AUC kuin aikuisilla on havaittu. Tietoa pienten lasten (1 kuukautta - < 6 vuotta) altistuksesta suositelluilla annoksilla on rajoitetusti (n=33).

Iäkkäät

Iäkkäitä koskevia tietoja on vain vähän. Farmakokineettisiä tietoja on saatavissa vain kahdelta yli 65-vuotiaalta potilaalta.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus suoritettiin potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A), kohtalainen (Child-Pugh B) tai vaikea (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminta sekä terveillä aikuisilla verrokkihenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali ja potilaat olivat iältään, sukupuoleltaan ja painoindeksiltään samankaltaisia. Kaikki koehenkilöt saivat 100 mg:n kerta-annoksen larotrektrinibia. Larotrektrinibin AUC_{0-inf}-arvon havaittiin nousevan lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 1,3-kertaiseksi, 2-kertaiseksi ja 3,2-kertaiseksi, verrattuna niihin, joilla oli normaali maksan toiminta. C_{max} -arvon havaittiin nousevan hieman: 1,1-kertaiseksi, 1,1-kertaiseksi ja 1,5-kertaiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus suoritettiin potilailla, joilla oli dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus, ja terveillä aikuisilla verrokipotilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaali, suhteutettuna ikään, painoindeksiin ja sukupuoleen. Kaikki koehenkilöt saivat 100 mg:n kerta-annoksen larotrektrinibia. Larotrektrinibin C_{max} -arvon havaittiin nousevan munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,25-kertaiseksi ja AUC_{0-inf}-arvon 1,46-kertaiseksi verrattuna niihin, joilla oli normaali munuaisten toiminta.

Muut erityisryhmät

Sukupuoli ei näyttänyt vaikuttavan kliinisesti merkittävässä määrin larotrektrinibin farmakokinetiikkaan. Tietoja ei ollut tarpeeksi, jotta etnisen taustan mahdollista vaikutusta larotrektrinibin systeemiseen altistukseen olisi voitu tutkia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Systeemistä toksisuutta arvioitiin tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin rotille ja apinoille suun kautta enintään 3 kuukauden ajan. Annosta rajoittavia iholeesioita havaittiin vain rotilla, ja kuolevuus ja sairastavuus johtuivat pääasiassa niistä. Iholeesioita ei havaittu apinoilla.

Gastrointestinaalisen toksisuuden kliiniset oireet olivat annosta rajoittavia apinoilla. Rotilla havaittiin voimakasta toksisuutta (STD10) annoksilla, jotka vastasivat 1 - 2 -kertaisesti suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatavaa ihmisen AUC-arvoa. Merkityksellistä systeemistä toksisuutta ei havaittu apinoilla annoksilla, jotka vastaavat > 10-kertaisesti suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatavaa ihmisen AUC-arvoa.

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Larotrektinibi ei ollut teratogeeninen eikä alkiotoksinen, kun sitä annettiin päivittäin tiineille kaneille ja rotille organogeenisjakson aikana annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, ts. annoksilla, jotka vastasivat 32-kertaisesti (rotat) ja 16-kertaisesti (kanit) ihmisen AUC-arvoa suositellulla kliinisellä annoksella. Larotrektinibi läpäisee istukan molemmilla lajeilla.

Lisääntymistoksisuus

Larotrektinibillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kolme kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa larotrektinibillä ei ollut histologista vaikutusta rotilla eikä apinoilla uroksen sukuelimiin suurimmilla testatuilla annoksilla, jotka vastasivat noin 7-kertaisesti (urosrotat) ja 10-kertaisesti (urosapinat) suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatua ihmisen AUC-arvoa. Larotrektinibi ei myöskään vaikuttanut rotilla spermatogeneesiin.

Rotilla tehdyssä 1 kuukauden kestäneessä toistuvan annoksen tutkimuksessa havaittiin vähemmän keltarauhasia, kiimattoman ajan lisääntynyttä insidenssiä ja kohdun painon laskua, johon liittyi kohdun atrofia; nämä vaikutukset olivat korjautuvia. Rotilla ja apinoilla tehdyssä 3 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naaraiden sukuelimiin annoksilla, jotka vastasivat noin 3-kertaisesti (naarasrotat) ja 17-kertaisesti (naarasapinat) suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatua ihmisen AUC-arvoa.

Larotrektinibia annettiin nuorille rotille syntymän jälkeisestä päivästä (PND, postnatal day) 7 päivään 70. Vieroitusta edeltänyttä kuolleisuutta (ennen PND-päivää 21) havaittiin suurilla annoksilla, jotka vastasivat 2,5 - 4 -kertaisesti suositellulla annoksella saavutettavaa AUC-arvoa. Vaikutuksia kasvuun ja hermostoon havaittiin 0,5 - 4 -kertaisesti verrattuna suositellulla annoksella saavutettavaan AUC-arvoon. Painon nousu oli vähäisempää ennen vieroitusta uros- ja naarasjälkeläisillä, ja altistuksen lopussa havaittiin vieroituksen jälkeistä painon nousua naarasjälkeläisillä, kun taas painon nousun havaittiin olevan vähäisempää uroksilla myös vieroituksen jälkeen eikä tilanne korjautunut. Urosten kasvun väheneminen liittyi viivästyneeseen puberteettiin. Hermostoon kohdistuvat vaikutukset (esim. takaraajojen toimivuuden muutokset ja todennäköisesti silmäluomien sulkemisen lisääntyminen) osoittivat osittaista toipumista. Normaalisti parittelusta huolimatta raportoitiin myös tiineyksien prosentuaalisen osuuden vähenemistä suurilla annoksilla käytettäessä.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Larotrektinibillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Larotrektinibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteisessä mutaatiotestissä (Amesin testi) eikä nisäkkäiden *in vitro* -mutageenesimäärityksissä. Larotrektinibi oli negatiivinen hiiren *in vivo* -mikrotumatestissä suurimmalla siedetyllä annoksella, joka oli 500 mg/kg.

Turvallisuusfarmakologia

Larotrektinibin turvallisuusfarmakologiaa arvioitiin useissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin sen vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön, keskushermostoon, hengityselimistöön ja maha-suolikanavaan useilla lajeilla. Larotrektinibillä ei ollut haitallisia vaikutuksia hemodynaamisiin parametreihin ja EKG:ssa mitattuihin väleihin telemetrian avulla seuratuilla apinoilla altistuksilla (C_{max}), jotka ovat noin 6-kertaisia ihmisen terapeuttisiin altistuksiin verrattuna. Larotrektinibillä ei ilmennyt neurobehavioraalisia löydöksiä täysikasvuissa eläimillä (rotat, hiiret, cynomolgus-apinat) altistuksilla (C_{max}), jotka olivat vähintään 7 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus. Larotrektinibillä ei ollut vaikutusta hengityselimistön toimintaan rotilla altistuksilla (C_{max}), jotka olivat vähintään 8-kertaisia ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna. Rotilla larotrektinibi kiihdytti läpikulkua suolistossa ja lisäsi eritystä ja happamuutta mahalaukussa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin

Gelatiini

Titaanidioksidi (E 171)

Painoväri

Shellakka

Indigokarmiinin alumiinilakka (E 132)

Titaanidioksidi (E 171)

Propeeniglykoli (E 1520)

Dimetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheyspolyeteeni (HDPE) -purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropeeni (PP) -korkki ja kuumasaumattu polyeteeni (PE) -kerros.

Yksi kotelo sisältää yhden purkin, jossa on 56 kovaa kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää larotrektrinibisulfaattia määrän, joka vastaa 20 mg larotrektrinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 295 mg sakkaroosia, 22 mg sorbitolia, 1,2 mg propyleeniglykolia ja 0,2 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas keltainen tai oranssi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VITRAKVI on tarkoitettu monoterapiana aikuisten ja lasten kiinteiden kasvaimien hoitoon potilaille, joiden kasvaimessa on neurotrofinen tyrosiinireseptorikinaasi (*NTRK*) fuusiogeneeni, kun

- sairaus on paikallisesti edennyt, metastasoitunut tai kun leikkaus todennäköisesti johtaa vakaviin haittoihin ja
- tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

VITRAKVI-hoidon saa aloittaa syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

Ennen VITRAKVI-hoidon aloittamista on validoidulla testillä vahvistettava, että kasvainnäytteessä on *NTRK*-fuusiogeneeni.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun larotrektrinibiannos aikuisille on 100 mg kahdesti päivässä, kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla annostelu perustuu kehon pinta-alaan (body surface area, BSA). Suositeltu larotrektrinibiannos pediatriisille potilaille on 100 mg/m² kahdesti päivässä enimmäiskerta-annoksen ollessa 100 mg, kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

Ottamatta jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä korvata väliin jäänyttä annosta ottamalla kaksinkertaisen annoksen. Seuraava annos on otettava normaalin lääkkeenottoaikataulun mukaisesti. Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa lisäannosta oksennetun annoksen korvaamiseksi.

Annoksen muuttaminen

Kaikkien asteen 2 haittavaikutusten kohdalla hoidon jatkaminen voi olla tarkoituksenmukaista, mutta potilaan vointia on seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistua siitä, että haittavaikutukset eivät voimistu. Potilaita, joilla esiintyy asteen 2 ALAT- ja/tai ASAT-arvon nousua, on tarkkailtava laboratoriotestien avulla 1 - 2 viikon välein asteen 2 toksisuuden havaitsemisen jälkeen mahdollisen hoitotauon tai annoksen pienentämisen tarpeellisuuden määrittämiseksi.

Jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia:

- VITRAKVI-valmisteen antaminen on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tai asteen 1 tasolle. Jos haittavaikutus on hävinnyt 4 viikon kuluessa, aloita hoito uudelleen yhtä tasoa alemmalla annoksella.
- VITRAKVI-hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa.

VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Annosmuutos	Aikuis- ja pediatriiset potilaat, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,0 m²	Pediatriiset potilaat, joiden kehon pinta-ala on alle 1,0 m²
Ensimmäinen	75 mg kahdesti päivässä	75 mg/m ² kahdesti päivässä
Toinen	50 mg kahdesti päivässä	50 mg/m ² kahdesti päivässä
Kolmas	100 mg kerran päivässä	25 mg/m ² kahdesti päivässä ^a

^a Pediatristen potilaiden, joiden annos on 25 mg/m² kahdesti päivässä, on jatkettava tällä annoksella, vaikka kehon pinta-ala tulisi hoidon aikana laajemmaksi kuin 1,0 m². Kolmannen annosmuutoksen kohdalla enimmäisannoksen pitää olla 25 mg kahdesti päivässä.

VITRAKVI-hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, jotka eivät kolmen annosmuutoksen jälkeenkään siedä VITRAKVI-valmistetta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

VITRAKVI-valmisteen aloitusannosta on pienennettävä 50 % potilailla, jotka sairastavat kohtalaista (Child-Pugh B) tai vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa. Annosta ei suositella muutettavaksi lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville (Child-Pugh A) potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on tarpeen, VITRAKVI-annosta on pienennettävä 50 %. Kun estäjän annon lopettamisesta on kulunut 3 - 5 eliminaation puoliintumisaikaa, jatketaan VITRAKVI-hoitoa samalla annoksella kuin ennen CYP3A4:n estäjän annon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Antotapa

VITRAKVI on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina tai oraaliliuksena, jotka ovat keskenään vaihtokelpoiset, sillä niiden biologiset hyötyosuudet ovat keskenään samanlaiset.

Oraaliliuos annetaan suun kautta mittaruiskulla, jonka tilavuus on 1 ml tai 5 ml tai enteraalisesti käyttäen nenämahaletkua.

- Kun annos on alle 1 ml, käytetään 1 ml:n mittaruiskua. Laskettu annoksen tilavuus pyöristetään lähimpään 0,1 ml:aan.
- Kun annos on 1 ml tai suurempi, käytetään 5 ml:n mittaruiskua. Annoksen tilavuus lasketaan vastaamaan lähintä 0,2 ml:n tilavuutta.
- Annettaessa VITRAKVI-valmistetta nenämahaletkun kautta sitä ei pidä sekoittaa ravintovalmisteisiin. Ravintovalmisteisiin sekoittaminen saattaa johtaa letkutukoksiin.
- Mittaruiskujen ja ruokintaletkujen käyttöohjeita on kohdassa 6.6.

Oraaliliuos voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan, mutta sitä ei pidä ottaa greippin tai greippimehun kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho eri kasvaintyyeissä

VITRAKVI-valmisteen hyöty on osoitettu yksihaaraisissa tutkimuksissa käsittäen kohtalaisen pienen määrän tutkimuspotilaita, joiden kasvaimissa esiintyy *NTRK*-fuusiogeneeni. VITRAKVI-valmisteen suotuisat vaikutukset on osoitettu perustuen kokonaisvasteprosenttiin ja vasteen kestoon rajoitetussa määrässä kasvaintyyeistä. Vaikutus voi olla suuruudeltaan erilainen riippuen kasvaintyyeistä sekä muista samanaikaisista geenimuutoksista (ks. kohta 5.1). Näistä syistä johtuen VITRAKVI-valmistetta tulee käyttää vain, jos ei ole hoitovaihtoehtoja, joiden kliininen hyöty on osoitettu tai jos tällaiset hoitovaihtoehdot on jo käytetty (ts. ei tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja).

Neurologiset reaktiot

Larotrektinibia saavilla potilailla on raportoitu neurologisia reaktioita, mukaan lukien heitehuimausta, kävelyhäiriötä ja parestesiaa (ks. kohta 4.8). Suurin osa neurologisista reaktioista ilmaantui kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. VITRAKVI-hoidon keskeyttämistä, annoksen laskua tai hoidon lopettamista on harkittava näiden oireiden vaikeusasteesta ja oireiden pysyvyydestä riippuen (ks. kohta 4.2).

Transaminaasien nousu

Larotrektinibia saavilla potilailla raportoitiin ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.8). Suurin osa ALAT- ja ASAT-arvojen noususta tapahtui 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Maksan toimintaa, mukaan lukien ALAT- ja ASAT-arvoja, on tarkkailtava ennen ensimmäisen annoksen antamista ja kuukausittain 3 ensimmäisen hoitokuukauden ajan sekä sen jälkeen määräajoin hoidon aikana. Jos potilaalla esiintyy transaminaasien nousua, testejä on tehtävä useammin. Keskeytä VITRAKVI-hoito tai lopeta se pysyvästi haitan vaikeusasteesta riippuen. Jos VITRAKVI-hoito keskeytetään, annosta tulee muuttaa, kun hoito aloitetaan myöhemmin uudelleen (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP3A4/P-gp-indusoidijien kanssa

Vältä VITRAKVI-valmisteen samanaikaista antoa voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4/P-gp-indusoidijien kanssa, koska on riski että lääkealtistus pienenee (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Lisääntymiskykyisiä miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tärkeää tietoa joistakin aineosista

Sakkaroosi: voi olla haitallista hampaille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosigalaktosemi- tai sakkaroosi-isomaltasii- puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sorbitoli: potilaiden, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium: tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Propyleeniglykoli: yhtäaikaisten antojen alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Parahydroksibentsoatti: saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset larotrektinibiin

CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjien vaikutus larotrektinibiin

Larotrektinibi on sytokromi P450 (CYP) 3A:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A:n estäjien, P-gp:n ja BCRP:n estäjien (esim. atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, troleandomysiini, vorikonatsoli tai greippi) kanssa voi suurentaa larotrektinibin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.2).

Kliiniset tutkimustulokset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa (voimakas CYP3A:n estäjä ja P-gp:n ja BCRP:n estäjä) 200 mg kerran päivässä 7 vuorokauden ajan nostaa larotrektinibin C_{max} -arvon 2,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 4,3-kertaiseksi.

Kliiniset tutkimustulokset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti yhden 600 mg:n annoksen kanssa rifampisiinia (P-gp:n ja BCRP:n estäjä) nostaa larotrektinibin C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,7-kertaiseksi.

CYP3A:n ja P-gp:n indusoijien vaikutus larotrektrinibiin

VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n ja P-gp:n indusoijien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampisiini tai mäkikuisma) kanssa voi pienentää larotrektrinibin pitoisuuksia plasmassa, joten sitä on vältettävä (ks. kohta 4.4). Kliiniset tutkimukset terveillä aikuisilla osoittavat, että yksi 100 mg:n VITRAKVI-annos samanaikaisesti 600 mg:n kanssa rifampisiinia (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n indusoija) kahdesti päivässä 11 vuorokauden ajan laskee larotrektrinibin C_{max} -arvoa 71 % ja AUC-arvoa 81 %. Kliinistä tietoa kohtalaisten indusoijien vaikutuksesta ei ole saatavilla, mutta larotrektrinibin altistuksen pieneneminen on odotettavissa.

Larotrektrinibin vaikutukset muihin aineisiin

Larotrektrinibin vaikutus CYP3A:n substraatteihin

Terveillä aikuisilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että VITRAKVI-valmisteen samanaikainen anto (100 mg kahdesti vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) nosti suun kautta annetun midatsolaamin C_{max} -arvon ja AUC-arvon 1,7-kertaiseksi verrattuna pelkkään midatsolaamiin, mikä viittaa siihen, että larotrektrinibi on CYP3A:n heikko estäjä.

Noudata varovaisuutta VITRAKVI-valmistetta käyttävillä potilailla sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi tai takrolimuusi). Jos näitä CYP3A:n substraatteja, joilla on kapea terapeutinen leveys, on käytettävä samanaikaisesti VITRAKVI-valmisteen kanssa, on CYP3A:n substraattien annoksia ehkä pienennettävä haittavaikutusten vuoksi.

Larotrektrinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi indusoi CYP2B6:ta. Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Larotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on OATP1B1:n estäjä. Kliinisiä tutkimuksia larotrektrinibin yhteisvaikutuksista OATP1B1:n substraattien kanssa ei ole tehty. Sen vuoksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että larotrektrinibin samanaikainen anto OATP1B1:n substraattien (esim. valsartaani, statiinit) kanssa saattaisi lisätä niiden altistusta.

Larotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemiin entsyymeihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on PXR:n säätelemien entsyymien heikko indusoija (esim. CYP2C-perhe ja UGT). Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP19:n substraattien (repaglinidi, varfariini, tolbutamidi tai omepratsoli) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Hormonaaliset raskaudenehkäisy menetelmät

Toistaiseksi ei ole tietoa siitä heikentääkö larotrektrinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisy menetelmien tehoa. Tämän vuoksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisy menetelmiä käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Larotrektrinibin vaikutusmekanismista johtuen sikiölle aiheutuvan haitan riskiä ei voida sulkea pois annettaessa larotrektrinibia raskaana olevalle naiselle. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen VITRAKVI-hoidon aloittamista.

Lisääntymiskykyisiä naisia on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Koska toistaiseksi ei ole tietoa heikentäväkö larotrektrinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa, systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisymenetelmiä käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

Lisääntymiskykyisiä miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää VITRAKVI-hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja larotrektrinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi VITRAKVI-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö larotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava VITRAKVI-hoidon ja viimeistä annosta seuraavien 3 vuorokauden ajaksi.

Hedelmällisyys

Larotrektrinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Toksisuustutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden kannalta merkityksellisiä vaikutuksia, kun larotrektrinibia annosteltiin toistuvasti (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

VITRAKVI-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Larotrektrinibia saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja uupumusta; nämä oireet ovat olleet lähinnä asteen 1 ja 2 oireita ja ilmenneet 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tämä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 3 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei VITRAKVI-hoito aiheuta heille haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä VITRAKVI-valmisteen haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat esiintymistiheydeltään laskevassa suuruusjärjestyksessä ALAT-arvon nousu (32 %), uupumus (30 %), ummetus (29 %), ASAT-arvon nousu (27 %), heitehuimaus (26 %), oksentelu (23 %), anemia (23 %) ja pahoinvointi (22 %).

Suurin osa haittavaikutuksista oli asteen 1 tai 2 haittavaikutuksia. Aste 4 oli korkein ilmoitettu aste, ja se koski kahta haittavaikutusta: neutrofiilimäärän lasku (1 %), ALAT-arvon nousu (1 %) ja ASAT-arvon nousu (< 1 %). Seuraavien haittavaikutusten kohdalla aste 3 oli korkein ilmoitettu aste: anemia, painon nousu, uupumus, heitehuimaus, parestesia, lihaskivertäisyys, pahoinvointi, myalgia, kävelyhäiriö, oksentelu ja leukosyyttien määrän lasku. Kaikkia raportoituja asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi alle 5 %:lla potilaista anemiaa (8 %) lukuun ottamatta.

5 %:lla potilaista VITRAKVI-hoito lopetettiin pysyvästi hoidon aikana ilmaantuneiden haittavaikutusten vuoksi riippumatta siitä arvioitiinko haitta lääkähoidosta aiheutuvaksi vai ei (yksi tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, sappiteiden adenokarsinoma, kävelyhäiriö, suolen perforaatio, keltaisuus, syöpäkasvaimen eteneminen, neutrofiilimäärän lasku, ohutsuolen tukos, selkäytimen puristustila ja virusinfektio). Annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa ilmeni hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Luettelo haittavaikutuksista

VITRAKVI-valmisteiden turvallisuutta arvioitiin 196 potilaalla, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä, yhdessä meneillään olevista kolmesta kliinisestä tutkimuksesta: tutkimukset 1 ja 2 ("NAVIGATE") ja 3 ("SCOUT"). Turvallisuusanalyysin koko populaatio koostui potilaista, joiden mediaani-ikä oli 37,5 vuotta (vaihteluväli: 0,1 - 84), ja joista 37 % oli pediatria potilaita. Turvallisuusanalyysin koko populaation (n=196) hoitoajan mediaani oli 9,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,10 - 51,6). VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla (n=196) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2 ja taulukossa 3 .

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla potilailla (turvallisuusanalyysin koko populaatio = 196)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Kaikki asteet	Asteet 3 ja 4
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	
	Yleinen		Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ^a
	Melko harvinainen		Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus	
	Yleinen	Kävelyhäiriö Parestesia	Heitehuimaus Parestesia
	Melko harvinainen		Kävelyhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	
	Yleinen	Makuhäiriö ^b	
	Melko harvinainen		Pahoinvointi Oksentelu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu	
	Yleinen	Lihashyökkös	Lihaskipu Lihashyökkös
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	
	Yleinen		Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	
	Yleinen	Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu ^a Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu ^a Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)

^a Asteen 4 haittavaikutuksia raportoitiin

^b ”Makuhäiriö” sisältää suositellut termit ”dysgeusia” ja ”makuhäiriö”

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla (n = 73), kaikki asteet

Elinjärjeste lmäluokka	Yleisyys	Imeväisikäiset ja pikkulapset (n=29) ^a	Lapset (n=30) ^b	Nuoret (n=14) ^c	Pediatriiset potilaat (n=73)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)
Hermosto	Hyvin yleinen			Heitehuimaus	
	Yleinen		Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö	Parestesia	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö
Ruoansulat uselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	Pahoinvointi Oksentelu	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu
	Yleinen		Makuhäiriö	Ummetus	Makuhäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen		Lihaskipu Lihasheikkous	Lihaskipu Lihasheikkous	Lihaskipu Lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	Uupumus	Uupumus	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotrans feraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotrans feraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransf eraasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotra nsferaasin (ASAT) nousu Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotran sferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotr ansferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu
	Yleinen		Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	

^a Imeväisikäiset/pikkulapset (28 päivää - 23 kuukautta): kaksi asteen 4 reaktiota neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) raportoitiin. Asteen 3 reaktioita mukaan lukien seitsemän tapausta, joissa neutrofiilimäärä laski (neutropenia) ja kolme anemiatapausta, kolme painonnousutapausta (painon epänormaali lisääntyminen) ja yksi ALAT-arvon nousutapausta sekä yksi oksentelutapausta.

^b Lapset (2 - 11 vuotta): asteen 4 reaktioita ei raportoitu. Kolme asteen 3 tapausta neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ja yksi parestesiatapausta sekä yksi lihaskiutapausta.

^c Nuoret (12 - < 18 vuotta): asteen 3 ja 4 reaktioita ei raportoitu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset reaktiot

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=196) asteeltaan korkein havaittu neurologinen reaktio oli asteen 3 reaktio, mikä havaittiin viidellä potilaalla (3 %) ja joita olivat heitehuimaus (kaksi potilasta, 1 %), parestesia (kaksi potilasta, 1 %) ja kävelyhäiriö (yksi potilas, < 1 %). Kokonaisesiintyvyydet olivat seuraavat: huimaus 26 %, parestesia 8 % ja kävelyhäiriö 4 %. Annoksen muuttamiseen johtaneita neurologisia reaktioita olivat heitehuimaus (2 %), parestesia (1 %) ja kävelyhäiriö (< 1 %). Yksi potilas keskeytti hoidon lopullisesti johtuen asteen 3 kävelyhäiriöstä. Yhtä tapausta lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa, joissa hoitovasteesta oli näyttöä, hoitoa pystyttiin jatkamaan annosta pienentämällä ja/tai antoväliä harventamalla (ks. kohta 4.4).

Transaminaasin nousut

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=196), asteeltaan korkein havaittu transaminaasin nousu oli asteen 4 ALAT-arvon nousu 2 potilaalla (1 %) ja ASAT-arvon nousu 1 potilaalla (< 1 %). Asteen 3 ALAT-arvon nousu havaittiin 4 potilaalla (2 %) ja ASAT-arvon nousu 2 potilaalla (1 %). Suurin osa asteen 3 nousuista ilmaantui ensimmäisen tai toisen hoitokuukauden aikana ja palautui asteeseen 1 kuukauteen 3 - 4 mennessä. Asteen 2 ALAT-arvon nousuja havaittiin 10 potilaalla (5 %) ja ASAT-arvon nousuja 8 potilaalla (4 %) sekä asteen 1 ALAT-arvon nousuja havaittiin 47 potilaalla (24 %) ja ASAT-arvon nousuja 41 potilaalla (21 %). Annoksen muuttamiseen johtaneita ALAT-arvon nousuja esiintyi 10 potilaalla (5 %) ja vastaavia ASAT-arvon nousuja 8 potilaalla (4 %) (ks. kohta 4.4). Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa pysyvästi asteen 3 - 4 ASAT- ja ALAT-arvojen nousun vuoksi.

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

VITRAKVI-valmistetta saaneista 196 potilaasta 73 potilasta (37 %) oli vähintään 28 vuorokauden ja enintään 18 vuoden ikäisiä. Näistä 73 potilaasta 40 % oli iältään 28 vuorokauden - < 2 vuoden ikäisiä (n=29), 41 % oli 2 - < 12-vuotiaita (n=30) ja 19 % oli 12 - < 18-vuotiaita (n=14). Pediatrisen populaation (< 18-vuotiaat) turvallisuusprofiili oli raportoitujen haittavaikutustyyppien osalta yhdenmukainen aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa. Haittavaikutuksista suurin osa oli asteen 1 ja 2 haittavaikutuksia (ks. taulukko 3) ja ne korjautuivat ilman VITRAKVI-annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Seuraavassa luetellut haittavaikutukset olivat pediatriassa potilailla yleisempiä kuin aikuisilla: oksentelu (38 % vs. aikuisilla 15 %), leukosyyttimäärän lasku (16 % vs. aikuisilla 11 %), neutrofiilimäärän lasku (27 % vs. aikuisilla 7 %) ja veren alkalisen fosfataasin nousu (12 % vs. aikuisilla 4 %).

Iäkkäät

Niistä turvallisuusanalyysin koko populaation muodostaneesta 196 potilaasta, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta, 35 potilasta (18 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 10 potilasta (5 %) oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Iäkkäiden potilaiden (≥ 65-vuotiaat) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen nuoremmilla potilailla havaitun kanssa. Haittavaikutuksista kävelyhäiriötä (11 % vs. 5 % kaikilla aikuisilla) esiintyi yleisemmin 65-vuotiailla ja vanhemmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

VITRAKVI-valmisteen yliannostuksesta tietoa on saatavilla rajoitetusti. Yliannostuksen oireita ei tiedetä tarkasti. Yliannostustapauksessa lääkärin on huolehdittava yleisistä tukitoimenpiteistä ja annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE53.

Vaikutusmekanismi

Larotrektrinibi on adenosiinitrifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva selektiivinen tropomyosiinireseptorikinaasin (TRK) estäjä, jonka vaikutus muihin kinaaseihin on pyritty minimoimaan. Larotrektrinibin kohde on TRK-proteiiniperhe, johon kuuluvat TRKA, TRKB ja TRKC, joita koodaavat vastaavasti geenit *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3*. Laajoissa puhdistetuilla entsyymeillä tehdyissä määrityksissä larotrektrinibi esti TRKA-, TRKB- ja TRKC-proteiineja sen IC₅₀-arvojen ollessa välillä 5 - 11 nM. Muiden kinaasien estoaktiivisuus esiintyi 100 kertaa suuremmilla pitoisuuksilla. Larotrektrinibi osoitti *in vitro* ja *in vivo* -kasvainmalleissa antitumoraalista aktiivisuutta soluissa, joissa esiintyi TRK-proteiinien konstitutiivista aktivoitumista joko fuusiogeenin, proteiinin säätelydomeenin deleetion tai TRK-proteiinien yli-ilmentymisen seurauksena.

Lukukehityksen säilyttävät geenien fuusiotapahtumat, jotka ovat seurausta kromosomien uudelleenjärjestymisistä ihmisen *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3* -geenien kohdalla, johtavat onkogeenisten TRK-fuusioproteiinien muodostumiseen. Nämä uudenlaiset onkogeeniset proteiiniyhdistelmät ilmentyvät poikkeavasti ja ovat konstitutiivisesti aktiivisia ja aktivoivat solun jakautumiseen ja eloonjäämiseen osallistuvia alavirran solusignaalintireittejä, mikä johtaa TRK-fuusiopositiiviseen syöpään.

Hankinnaiseen resistenssiin liittyviä mutaatioita on havaittu silloin, kun tauti etenee TRK-estohoidon aikana. Larotrektrinibi oli erittäin heikosti aktiivinen solulinjoissa, joissa oli pistemutaatioita TRKA-kinaasiosassa, mukaan lukien kliinisesti tunnistettu hankinnaisen resistenssin mutaatio G595R. TRKC-kinaasiosassa esiintyviä pistemutaatioita, joihin liittyy kliinisesti tunnistettu hankinnainen larotrektrinibiresistenssi, ovat muun muassa G623R, G696A ja F617L.

Molekulaarisia syitä primaariseen resistenssiin larotrektrinibille ei tunneta. Tämän vuoksi ei tiedetä, vaikuttaako samanaikaisesti olemassa oleva onkogeeninen ajuri *NRTK*-geenifusion lisäksi TRK-inhibition tehoon. Samanaikaisten genomimuutosten vaikutusta larotrektrinibin tehoon on esitetty alla (ks. kohta Kliininen teho).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

36 terveellä aikuisella koehenkilöllä, jotka saivat 100 - 900 mg:n kerta-annoksen, VITRAKVI ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittäväällä tavalla. 200 mg:n annos vastaa huippualtistusta (C_{max}), joka havaittiin annettaessa larotrektrinibia 100 mg kahdesti päivässä, kun lääkepitoisuus oli saavuttanut vakaan tilan. QTcF-ajan havaittiin lyhenevän VITRAKVI-annostelun myötä, jolloin maksimaalinen keskimääräinen vaikutus havaittiin 3 - 24 tuntia C_{max}-altistuksen jälkeen. Tällöin QTcF-ajan geometrinen keskimääräinen lasku lähtötilanteesta oli -13,2 ms (vaihteluväli -10 ms – (-15 ms)). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Kliininen teho

Yleiskatsaus tutkimuksiin

VITRAKVI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmessa, syöpää sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille suoritetussa avoimessa, yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (taulukko 4). Tutkimukset jatkuvat yhä.

Tutkimukseen 1 ja tutkimukseen 3 ("SCOUT") saivat osallistua potilaat, joilla oli dokumentoitu *NTRK*-fuusiogeneeni tai joilla ei ollut sitä. Tutkimukseen 2 ("NAVIGATE") otetuilla potilailla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Tehon yhdistettyyn ensisijaiseen analyysijoukkoon oli otettu näistä kolmesta tutkimuksesta mukaan 164 potilasta, joilla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Mukaan otetuilla potilailla oli RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitu, mitattavissa oleva sairaus, muu kuin keskushermostossa oleva primaarikasvain ja he olivat saaneet vähintään yhden annoksen larotrekiniibia heinäkuusta 2019 lähtien. Näiden potilaiden oli täytynyt saada edeltävä syöpätyypin ja syövän vaiheen mukainen standardihoito tai tutkijan arvioon perustuen heidän olisi täytynyt käydä läpi radikaali leikkaus (kuten esimerkiksi raaja-amputaatio, kasvojen resektio tai halvaukseen johtava toimenpide), tai oli todennäköistä, että he eivät olisi pitkälle edenneen sairautensa vuoksi sietäneet käytettävissä olevia vakiohoitoja tai saaneet niistä kliinisesti merkittävää hyötyä. Tärkeimmät tehon päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) määrittelemät kokonaisvasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Lisäksi 24:ää potilasta, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia ja mitattavissa oleva sairaus lähtötilanteessa, hoidettiin tutkimuksessa 2 ("NAVIGATE") ja tutkimuksessa 3 ("SCOUT"). Kaikki potilaat, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, olivat saaneet aiemmin syöpähoitoa (leikkaus, sädehoito ja/tai aiempi systeeminen hoito). Tutkija arvioi kasvainvasteet käyttäen RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä.

NTRK-fuusiogeneenit identifioitiin käyttämällä seuraavia molekulaarisia testimenetelmiä: uuden sukupolven sekvensointi (NGS) 166 potilaalla, käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) 9 potilaalla, fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio (FISH) 12 potilaalla ja NanoString 1 potilaalla. Testit suoritettiin sertifioiduissa laboratorioissa rutiininomaisesti.

Taulukko 4: Tehon analyysiin mukaan otetut kiinteiden ja primaaristen keskushermoston kasvainten kliiniset tutkimukset

Tutkimuksen nimi, asetelma ja potilasjoukko	Annos ja lääkekuoto	Tehon analyysiin mukaan otetut kasvaintyytit	n
Tutkimus 1 NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 1 avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; laajennuskohortti edellytti kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaita), joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni 	Annokset, joiden suuruus on enintään 200 mg kerran tai kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Kilpirauhanen (n=4) Sylkirauhanen (n=3) GIST (n=2) ^a Pehmytkudossarkooma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Tuntematon primaarinen syöpä (n=1)	13
Tutkimus 2 "NAVIGATE" NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 2 monikansallinen avoin kasvaimien ns. koritutkimus ("basket" study) Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni 	100 mg kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Kilpirauhanen (n=23) ^b Sylkirauhanen (n=18) Pehmytkudossarkooma (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Kolorektaalinen (n=8) Keskushermosto, primaarinen (n=7) Melanooma (n=6) Rinta, ei-sekretorinen (n=3) Rinta, sekretorinen (n=2) GIST (n=2) ^a Sappi (n=2) Haima (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Umpilisäke (n=1) Osteosarkooma (n=1) Maksa (n=1) ^e Eturauhanen (n=1)	105
Tutkimus 3 "SCOUT" NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> Vaiheen 1/2 monikansallinen, avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; Vaiheen 2 laajennuskohortti edellytti pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni, mukaan lukien paikallisesti edennyt infantiili fibrosarkooma ≥ 1 kuukauden - 21 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat, joilla oli pitkälle edennyt syöpä tai primaarisia keskushermoston kasvaimia 	Annokset, joiden suuruus on enintään 100 mg/m ² kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Infantiili fibrosarkooma (n=32) Pehmytkudossarkooma (n=18) Primaarinen keskushermosto (n=17) Osteosarkooma (n=1) Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (n=1) Melanooma (n=1)	70
Potilaiden kokonaismäärä (n)			188

* käsittää 164 potilasta, joilla IRC on arvioinut kasvainvasteen ja 24 potilasta, joilla on primaarisia keskushermoston kasvaimia (mukaan lukien astrozytooma, glioblastooma, gliooma, glioneuronaaliset kasvaimet, neuronaaliset ja sekamuotoiset neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet ja primitiivinen neuro-ektodermaalinen kasvain) ja joilla tutkija on arvioinut kasvainvasteen

^a GIST: ruoansulatuskanavan stroomakasvain

- ^b aivoissa olevia metastaaseja havaittiin kuudella NSCLC-, neljällä kilpirauhas-, kahdella melanooma-, yhdellä SCLC- ja yhdellä rintapotilaalla (ei-sekretorinen)
^c NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
^d SCLC: pienisoluinen keuhkosityöpä
^e heptosellulaarinen karsinooma

Yhdistettyyn analyysiin otettujen 164 potilaan, joilla oli kiinteitä kasvaimia, joissa oli *NTRK*-fuusiogeeni, ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä 42 vuotta (vaihteluväli 0,1 - 84 vuotta); 34 % < 18-vuotiaita ja 66 % ≥ 18-vuotiaita; 77 % valkoihoisia ja 49 % miehiä; ja ECOG PS 0 - 1 (86 %), 2 (12 %) tai 3 (2 %). Yhdeksänkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi terapiaksi. Näistä 77 % oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa mediaanin ollessa 1 aiemmin saatu hoito. Kaikista potilaista 22 % ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä terapiaa. Näillä 164 potilaalla yleisimmät kasvaintyyppit olivat pehmytkudossarkooma (22 %) infantiili fibrosarkooma (20 %), kilpirauhasen syöpä (16 %), sylkirauhaskasvain (13 %) ja keuhkosityöpä (8 %). Lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet kahdellekymmenelleneljälle potilaalle, joilla oli keskushermoston kiinteä kasvain, joissa oli tutkijan mukaan *NTRK*-fuusiogeeni, olivat seuraavat: mediaani-ikä 8 vuotta (vaihteluväli 1,3 - 79 vuotta); 20 potilasta < 18-vuotiaita ja 4 potilasta ≥ 18-vuotiaita, 19 potilasta valkoihoisia ja 11 potilasta miespuolisia ja ECOG PS 0 - 1 (22 potilasta) tai 2 (1 potilas). Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi hoidoksi. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaani oli 1.

Tehoa koskevat tulokset

Taulukoissa 5 ja 6 esitetään seuraavat yhdistetyt tehoa koskevat tulokset: kokonaisvasteprosentti, vasteen kesto ja aika ensimmäiseen vasteeseen ensisijaisessa analyysijoukossa (n=164) sekä myöhemmin (*post-hoc*) lisätyt primaariset keskushermostokasvaimet (n=24) muodostaen yhdistetyn joukon (n=188).

Taulukko 5: Kiinteiden kasvainten yhdistetyt tehoa koskevat tulokset mukaan lukien ja pois lukien primaariset keskushermoston kasvaimet

Tehon parametri	Kiinteiden kasvainten analyysi pois lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=164)^a	Kiinteiden kasvainten analyysi, mukaan lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=188)^{a, b}
Kokonaisvasteprosentti (ORR) % (n) [95 % CI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Täydellinen vaste (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Täydellinen patologinen vaste ^c	5 % (8)	4 % (8)
Osittainen vaste (PR)	49 % (80)	44 % (83) ^d
Aika ensimmäiseen vasteeseen (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Vasteen kesto (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli] % joissa kesto ≥ 12 kuukautta % joissa kesto ≥ 24 kuukautta	NR [0,0+; 50,6+] 76 % 67 %	NR [0,0+; 50,6+] 74 % 65 %

NR: ei saavutettu (not reached)

+ merkitsee edelleen jatkuvaa

^a Riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi koskien kiinteitä kasvaimia, primaariset keskushermostokasvaimet pois lukien, RECIST v1.1 -kriteerin mukaan (164 potilasta).

^b Tutkijan arviointi, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä ja joka koski primaarisia keskushermostokasvaimia (24 potilasta).

^c Patologinen täydellinen vaste oli niiden potilaiden saavuttama täydellinen vaste, joita oli hoidettu larotrektrinibilla ja joille myöhemmin oli tehty osapoisto ja leikkauksenjälkeisessä patologisessa arvioinnissa marginaalit olivat negatiiviset eikä ollut elinkykyisiä kasvainsoluja. Näiden potilaiden paras leikkausta edeltävä vaste luokiteltiin leikkauksen jälkeen patologiseksi täydelliseksi vasteeksi RECIST v1.1:n mukaan.

^d Lisäksi 1 %:lla (2 potilaalla, joilla keskushermoston primaarinen tuumori) oli osittaiset vasteet, odottaa vielä varmistusta.

Taulukko 6: Kokonaisvasteprosentti ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin

Kasvaintyyppi	Potilaat (n=188)	Kokonaisvasteprosentti		Vasteen kesto		
		%	95 % CI	≥ 12 kk	≥ 24 kk	Vaihteluväli (kk)
Pehmytkudos-sarkooma ^a	36	81 %	64 %, 92 %	69 %	69 %	0,0+; 50,6+
Infantiili fibrosarkooma ^a	32	97 %	84 %, 100 %	72 %	63 %	1,6+; 28,6+
Kilpirauhanen ^a	27	56 %	35 %, 75 %	93 %	58 %	3,7+; 32,9
Primaarinen keskushermosto-kasvain ^b	24	21 %	7 %, 42 %	NR	NR	1,7+; 10,1+
Sylkirauhanen ^a	21	86 %	64 %, 97 %	94 %	87 %	1,9+; 44,7+
Keuhkot ^a	13	77 %	46 %; 95 %	62 %	62 %	3,7+; 36,8+
Paksusuoli ^a	8	38 %	9 %; 76 %	50 %	NR	5,4+; 20,7+
Melanooma ^a	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+; 23,2+
Rinta ^{a, c}	5	60 %	15 %, 95 %	NR	NR	5,6+; 9,2+
Ruoansulatuskanavan stroomakasvain ^a	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Osteosarkooma ^a	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarsinooma ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Haima ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Synnynäinen mesoblastinen nefrooma ^a	1	100 %	3 %, 100 %	NR	NR	20,8+
Tuntematon primaarinen syöpä	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Umpilisäke ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Maksa	1	NE	NA	NA	NA	NA
Eturauhanen	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR = vasteen kesto (duration of response)

NA = ei sovellettavissa (not applicable), koska määrä oli pieni tai vaste puuttui

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

NR = ei saavutettu (not reached)

PD = etenevä sairaus (progressive disease)

SD = stabiili sairaus (stable disease)

+ tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

^a riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi RECIST 1.1 -kriteerien mukaan

^b potilaat, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, arvioitiin käyttäen tutkijan arviointia, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä

^c kolmella potilaalla ei-sekretorinen (1 täydellinen, 1 osittainen hoitovaste ja 1 etenevä sairaus) ja kahdella potilaalla sekretorinen rintasyöpä (1 osittainen hoitovaste ja 1 stabiili sairaus)

TRK-fuusiopositiivisen syövän harvinaisuuden vuoksi tutkittiin monia eri kasvaintyyppisiä edustavia potilaita, ja joitakin kasvaintyyppisiä esiintyi vain pienellä määrällä potilaita. Tämä aiheuttaa epävarmuutta eri kasvaintyyppien kokonaisvasteprosenteissa. Kokonaisvasteprosentti koko populaatiossa ei välttämättä vastaa odotettua vastetta tietyillä kasvaintyypeillä.

Aikuisten alaryhmässä (n=109) kokonaisvasteprosentti oli 63 %. Pediatriassa alaryhmässä (n=55) kokonaisvasteprosentti oli 91 %.

Potilaista 165:lle tehtiin laaja molekulaarinen tutkimus ennen larotrekinihoitoa.

Kokonaisvasteprosentti niillä 79 potilaalla, joilla oli muita genomimuutoksia *NTRK*-fuusiogeenin lisäksi, oli 58 % ja niillä 86 potilaalla, joilla ei ollut muita genomimuutoksia, kokonaisvasteprosentti oli 74 %.

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko koostui 164 potilaasta ja siihen ei sisällynyt primaarisia keskushermostokasvaimia. Hoitoajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 14,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,10 - 51,6 kuukautta) perustuen heinäkuun 2019 välianalyysiin. Neljäkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut VITRAKVI-valmistetta 12 kuukauden ajan tai kauemmin ja 21 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 24 kuukauden ajan tai kauemmin, seurannan jatkuessa analyysin suorittamishetkellä.

Analyysin suorittamishetkellä vasteen mediaanikestoa ei ollut saavutettu, arviolta 76 % [95 % CI: 67, 85] vasteista kesti 12 kuukautta tai kauemmin ja 67 % [95 % CI: 55, 78] vasteista kesti 24 kuukautta tai kauemmin. Yhdeksänkymmentä prosenttia (90 %) [95 % CI: 85; 95] hoidetuista potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon alkamisesta ja 82 % [95 % CI: 75, 90] kahden vuoden kuluttua kokonaisuudessaan mediaanin ollessa vielä saavuttamatta. Analyysin suorittamishetkellä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 33,4 kuukautta, etenemisvapaan elossaoloajan ollessa vuoden kuluttua 66 % [95 % CI: 58, 74] ja kahden vuoden kuluttua 58 % [95 % CI: 48, 67]. Kasvaimen koon mediaani pieneni yhdistetyssä ensisijaisessa analyysijoukossa 68 %.

Potilaat, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia

Analyysihetkellä niistä 24:stä potilaasta, joilla oli primaari keskushermoston kasvain, varmistettu hoitovaste havaittiin 5 potilaalla (21 %), joista täydellinen hoitovaste 2 potilaalla (8 %) ja osittainen hoitovaste 3 potilaalla (12,5 %). Kahdella muulla potilaalla (8 %) havaittiin vielä varmistamaton osittainen vaste. 15 muulla potilaalla (63 %) sairaus oli stabiili. Kahdella potilaalla (8 %) sairaus oli etenevä. Tietojen keräämisen lopettamisen hetkellä hoitoaika vaihteli välillä 1,2 - 21,4 kuukautta ja hoito oli meneillään 15 potilaalla 24:stä, näistä potilaista yhden saadessa etenemisen jälkeistä hoitoa.

Ehdollinen hyväksyntä

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

VITRAKVI-kapseleita saaneilla syöpäpotilailla larotrektrinibin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutettiin noin 1 tunti annostelun jälkeen. Puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 3 tuntia ja vakaa tila saavutetaan 8 vuorokaudessa, jolloin systeeminen kertyminen elimistöön on 1,6-kertainen. 100 mg:n suositellulla annoksella, joka otetaan kahdesti päivässä, vakaan tilan aritmeettinen keskiarvo (\pm keskihajonta) C_{max} aikuisilla oli 914 ± 445 ng/ml ja päivittäinen AUC aikuisilla oli 5410 ± 3813 ng*h/ml. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, ettei larotrektrinibi ole OATP1B1- tai OATP1B3-proteiinien substraatti.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi ei kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla estä proteiineja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 tai CYP2D6 ja että se ei todennäköisesti vaikuta näiden CYP-proteiinien substraattien puhdistumaan.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi ei kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla estä kuljettajaproteiineja BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K eikä todennäköisesti vaikuta näiden kuljettajaproteiinien substraattien puhdistumaan.

Imeytyminen

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina ja oraaliliuoksena.

Larotrektrinibin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 34 % (vaihteluväli: 32 - 37 %) suun kautta otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Terveillä aikuisilla koehenkilöillä larotrektrinibin AUC oraaliliuos-lääkemuodossa oli samanlainen kuin kapselissa, mutta C_{max} oli oraaliliuosformulaatiossa 36 % korkeampi kuin kapselissa.

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta rasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen, larotrektrinibin C_{max} pieneni noin 35 % eikä AUC-arvossa havaittu vaikutusta verrattuna tilanteeseen, jossa koehenkilöt olivat paastonneet yön yli.

Mahan pH:ta nostavien aineiden vaikutus larotrektrinibiin

Larotrektrinibin liukoisuus riippuu pH:sta. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että nestemäärien ollessa maha-suolikanavalle merkityksellisiä larotrektrinibi on täysin liukeneva maha-suolikanavan koko pH-alueella. Tämän vuoksi pH:ta muuttavat aineet eivät todennäköisesti vaikuta larotrektrinibiin.

Jakautuminen

Larotrektrinibin keskimääräinen jakautumistilavuus terveillä aikuisilla koehenkilöillä oli 48 litraa sen jälkeen kun i.v.-mikromerkkiainetta oli annettu laskimoon yhdessä suun kautta annetun 100 mg:n annoksen kanssa. Larotrektrinibin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* oli noin 70 % eikä se riippunut lääkkeen pitoisuudesta. Veren ja plasman pitoisuuksien suhde oli noin 0,9.

Biotransformaatio

Larotrektrinibi metaboloitui pääasiassa CYP3A4/5-entsyymien välityksellä *in vitro*. Sen jälkeen, kun terveille aikuisille koehenkilöille oli annettu suun kautta 100 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä larotrektrinibia, muuttumaton larotrektrinibi (19 %) ja O-glukuronidi, jota muodostuu hydroksipyrrolidiini-urea-osan menettämisen jälkeen (26 %), olivat lääkkeen tärkeimmät radioaktiiviset komponentit verenkierrossa.

Eliminaatio

Larotrektrinibin puoliintumisaika plasmassa syöpäpotilailla, joille annettiin 100 mg VITRAKVI-valmistetta kahdesti päivässä, oli noin 3 tuntia. Larotrektrinibin keskimääräinen puhdistuma (CL) oli noin 34 l/h sen jälkeen, kun potilaille oli annettu i.v.-mikromerkkiainetta laskimoon yhdessä suun kautta annetun 100 mg:n VITRAKVI-annoksen kanssa.

Erittyminen

Sen jälkeen, kun terveille aikuisille koehenkilöille oli annettu suun kautta 100 mg radioaktiivisesti merkittyä larotrektrinibia, annetusta radioaktiivisuudesta 58 % havaittiin ulosteessa ja 39 % havaittiin virtsassa, ja kun i.v.-mikromerkkiaineannos oli annettu yhdessä suun kautta annettavan 100 mg:n larotrektrinibiannoksen kanssa, 35 % annetusta radioaktiivisuudesta havaittiin ulosteessa ja 53 % virtsassa. Virtsaan muuttumattomana erittyneen lääkkeen fraktio oli 29 % i.v.-mikromerkkiaineannoksen antamisen jälkeen, mikä osoittaa, että 29 % kokonaispuhdistumasta erittyi suoraan munuaisten kautta.

Lineaarisuus/ei-linearisuus

Larotrektrinibin pitoisuus-aikakuvaajan alainen pinta-ala plasmassa (AUC) ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) terveillä aikuisilla koehenkilöillä kerta-annoksen jälkeen olivat lineaarisia 400 mg:aan asti ja hieman lineaarisia suurempia annoksilla 600 - 900 mg.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, altistus (C_{max} ja AUC) pediatriisilla potilailla (1 kuukautta - < 3 kuukautta) suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m^2 mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä, oli kolme kertaa suurempi kuin aikuisten (> 18 vuotta) altistus, kun näille annettiin 100 mg:n annos kahdesti päivässä. Suositellulla annoksella C_{max} pediatriisilla potilailla (≥ 3 kuukautta - < 12 vuotta) oli suurempi kuin aikuisilla mutta AUC oli samankaltainen kuin aikuisilla. Yli 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla suositellulla annoksella saadaan todennäköisesti samankaltainen C_{max} ja AUC kuin aikuisilla on havaittu. Tietoa pienten lasten (1 kuukautta - < 6 vuotta) altistuksesta suositelluilla annoksilla on rajoitetusti ($n=33$).

Iäkkäät

Iäkkäitä koskevia tietoja on vain vähän. Farmakokineettisiä tietoja on saatavissa vain kahdelta yli 65-vuotiaalta potilaalta.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus suoritettiin potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A), kohtalainen (Child-Pugh B) tai vaikea (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminta sekä terveillä aikuisilla verrokkihenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali ja potilaat olivat iältään, sukupuoleltaan ja painoindeksiltään samankaltaisia. Kaikki koehenkilöt saivat 100 mg:n kerta-annoksen larotrektrinibia. Larotrektrinibin AUC_{0-inf} -arvon havaittiin nousevan lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 1,3-kertaiseksi, 2-kertaiseksi ja 3,2-kertaiseksi, verrattuna niihin, joilla oli normaali maksan toiminta. C_{max} -arvon havaittiin nousevan hieman: 1,1-kertaiseksi, 1,1-kertaiseksi ja 1,5-kertaiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettinen tutkimus suoritettiin potilailla, joilla oli dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus, ja terveillä aikuisilla verrokipotilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaali, suhteutettuna ikään, painoindeksiin ja sukupuoleen. Kaikki koehenkilöt saivat 100 mg:n kerta-annoksen larotrektrinibia. Larotrektrinibin C_{max} -arvon havaittiin nousevan munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,25-kertaiseksi ja AUC_{0-inf} -arvon 1,46-kertaiseksi verrattuna niihin, joilla oli normaali munuaisten toiminta.

Muut erityisryhmät

Sukupuoli ei näyttänyt vaikuttavan kliinisesti merkittävässä määrin larotrektrinibin farmakokinetiikkaan. Tietoja ei ollut tarpeeksi, jotta etnisen taustan mahdollista vaikutusta larotrektrinibin systeemiseen altistukseen olisi voitu tutkia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Systeemistä toksisuutta arvioitiin tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin rotille ja apinoille suun kautta enintään 3 kuukauden ajan. Annosta rajoittavia iholeesioita havaittiin vain rotilla, ja kuolevuus ja sairastavuus johtuivat pääasiassa niistä. Iholeesioita ei havaittu apinoilla.

Gastrointestinaalisen toksisuuden kliiniset oireet olivat annosta rajoittavia apinoilla. Rotilla havaittiin voimakasta toksisuutta (STD10) annoksilla, jotka vastasivat 1 - 2 -kertaisesti suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatavaa ihmisen AUC-arvoa. Merkityksellistä systeemistä toksisuutta ei havaittu apinoilla annoksilla, jotka vastaavat > 10-kertaisesti suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatavaa ihmisen AUC-arvoa.

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

Larotrektrinibi ei ollut teratogeeninen eikä alkiotoksinen, kun sitä annettiin päivittäin tiineille kaneille ja rotille organogeenisjakson aikana annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, ts. annoksilla, jotka vastasivat 32-kertaisesti (rotat) ja 16-kertaisesti (kanit) ihmisen AUC-arvoa suositellulla kliinisellä annoksella. Larotrektrinibi läpäisee istukan molemmilla lajeilla.

Lisääntymistoksisuus

Larotrektrinibillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kolme kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa larotrektrinibillä ei ollut histologista vaikutusta rotilla eikä apinoilla uroksen sukuelimiin suurimmilla testatuilla annoksilla, jotka vastasivat noin 7-kertaisesti (urosrotat) ja 10-kertaisesti (urosapinat) suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatua ihmisen AUC-arvoa. Larotrektrinibi ei myöskään vaikuttanut rotilla spermatogeneesiin.

Rotilla tehdyssä 1 kuukauden kestäneessä toistuvan annoksen tutkimuksessa havaittiin vähemmän keltarauhasia, kiimattoman ajan lisääntynyttä insidenssiä ja kohdun painon laskua, johon liittyi kohdun atrofia; nämä vaikutukset olivat korjautuvia. Rotilla ja apinoilla tehdyssä 3 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naaraiden sukuelimiin annoksilla, jotka vastasivat noin 3-kertaisesti (naarasrotat) ja 17-kertaisesti (naarasapinat) suositellulla kliinisellä annoksella aikaan saatua ihmisen AUC-arvoa.

Larotrektrinibia annettiin nuorille rotille syntymän jälkeisestä päivästä (PND, postnatal day) 7 päivään 70. Vieroitusta edeltänyttä kuolleisuutta (ennen PND-päivää 21) havaittiin suurilla annoksilla, jotka vastasivat 2,5 - 4 -kertaisesti suositellulla annoksella saavutettavaa AUC-arvoa. Vaikutuksia kasvuun ja hermostoon havaittiin 0,5 - 4 -kertaisesti verrattuna suositellulla annoksella saavutettavaan AUC-arvoon. Painon nousu oli vähäisempää ennen vieroitusta uros- ja naarasjälkeläisillä, ja altistuksen lopussa havaittiin vieroituksen jälkeistä painon nousua naarasjälkeläisillä, kun taas painon nousun havaittiin olevan vähäisempää uroksilla myös vieroituksen jälkeen eikä tilanne korjautunut. Urosten kasvun väheneminen liittyi viivästyneeseen puberteettiin. Hermostoon kohdistuvat vaikutukset (esim. takaraajojen toimivuuden muutokset ja todennäköisesti silmäluomien sulkemisen lisääntyminen) osoittivat osittaista toipumista. Normaalisti parittelusta huolimatta raportoitiin myös tiineyksien prosentuaalisen osuuden vähenemistä suurilla annoksilla käytettäessä.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Larotrektrinibillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Larotrektrinibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteisessä mutaatiotestissä (Amesin testi) eikä nisäkkäiden *in vitro* -mutageenesimäärityksissä. Larotrektrinibi oli negatiivinen hiiren *in vivo* -mikrotumatestissä suurimmalla siedetyllä annoksella, joka oli 500 mg/kg.

Turvallisuusfarmakologia

Larotrektrinibin turvallisuusfarmakologiaa arvioitiin useissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin sen vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön, keskushermostoon, hengityselimistöön ja maha-suolikanavaan useilla lajeilla. Larotrektrinibillä ei ollut haitallisia vaikutuksia hemodynaamisiin parametreihin ja EKG:ssa mitattuihin väleihin telemetrian avulla seuratuilla apinoilla altistuksilla (C_{max}), jotka ovat noin 6-kertaisia ihmisen terapeuttisiin altistuksiin verrattuna. Larotrektrinibillä ei ilmennyt neurobehavioraalisia löydöksiä täysikasvuissa eläimillä (rotat, hiiret, cynomolgus-apinat) altistuksilla (C_{max}), jotka olivat vähintään 7 kertaa suurempia kuin ihmisen altistus. Larotrektrinibillä ei ollut vaikutusta hengityselimistön toimintaan rotilla altistuksilla (C_{max}), jotka olivat vähintään 8-kertaisia ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna. Rotilla larotrektrinibi kiihdytti läpikulkua suolistossa ja lisäsi eritystä ja happamuutta mahalaukussa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Sakkarooosi
Hydroksipropyylibeetadeksi
Glyseroli (E 422)
Sorbitoli (E 420)
Natriumsitraatti (E 331)
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E 339)
Sitruunahappo (E 330)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kaliumsorbaatti (E 202)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Sitruushedelmän aromi
Luontainen aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta.
Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kellanuskeaa lasinen (tyyppi III) pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropeeni (PE) -korkki ja polyeteenistä (PE) valmistettu sinettipäällyys.

Yksi kotelo sisältää yhden pullon, jossa on 100 ml oraaliliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Mittaruisku:

- Käytä sopivaa CE-merkinnällä varustettua mittaruiskua sekä pullon adapteria (halkaisijaltaan 28 mm), jos aiheellista.
 - Kun tilavuus on alle 1 ml, käytä 1 ml:n mittaruiskua, jossa on asteikkomerkit 0,1 ml:n välein.
 - Kun tilavuus on 1 ml tai suurempi, käytä 5 ml:n mittaruiskua, jossa on asteikkomerkit 0,2 ml:n välein.
- Avaa pullo painamalla pullon korkkia ja kääntämällä sitä vastapäivään.
- Työnnä pullon adapteri sisälle pullonkaulaan ja varmista, että se on hyvin paikallaan.
- Ota mittaruisku ja varmista, että mäntä on täysin alhaalla. Laita mittaruisku adapterin aukkoon. Käännä pullo ylösalaisin.
- Ota mittaruiskuun pieni määrä liuosta vetämällä mäntää alaspäin ja työnnä sen jälkeen mäntää ylöspäin, jotta mahdolliset ilmakuplat poistuvat.
- Vedä mäntä alas siihen asteikkomerkkiin asti, joka vastaa lääkärin määräämää annosta millilitroissa.
- Käännä pullo oikein päin ja irrota mittaruisku pullon adapterista.
- Paina mäntä hitaasti alas hitaasti ja suuntaa neste posken sisäpintaa kohti, jotta nieleminen sujuu luonnollisesti.
- Sulje pullo sen alkuperäisellä korkilla (jätä adapteri paikoilleen).

Nenämahaletku

- Käytä sopivaa nenämahaletkua. Nenämahaletkun ulkoinen halkaisija on valittava potilaan ominaisuuksien mukaan. Tyypilliset letkun halkaisijat, letkun pituudet ja niiden mukaan lasketut esitäyttötilavuudet esitetään taulukossa 7.
- Ravinnon anto on keskeytettävä ja letku on huuhdeltava vähintään 10 ml:lla vettä. HUOM: ks. vastasyntyneitä ja potilaita, joilla on nesterajoituksia, koskevat poikkeukset luettelossa alempana.
- VITRAKVI-valmisteen viemiseen nenämahaletkuun on käytettävä sopivaa ruiskua. Jotta voidaan varmistua siitä, että VITRAKVI on annettu ja että letku puhdistuu annon jälkeen, letku on huuhdeltava uudelleen vähintään 10 ml:lla vettä. Kun hoidetaan VITRAKVI-valmisteella vastasyntyneitä ja lapsia, joilla on nesterajoituksia, voidaan joutua huuhtelemaan letku pienemmällä, 0,5 - 1 ml:n määrällä vettä tai ilmalla.
- Aloita ravinnon antaminen uudelleen.

Taulukko 7: Eri ikäryhmille suositellut letkukoot

Potilas	Letkun halkaisija normaalissa annossa	Letkun halkaisija annettaessa sakeita nesteitä	Letkun pituus (cm)	Letkun esitäyttötilavuus (ml)
Vastasyntynyt	4 - 5 FR	6 FR	40 - 50	0,25 - 0,5
Lapsi	6 FR	8 FR	50 - 80	0,7 - 1,4
Aikuinen	8 FR	10 FR	80 - 120	1,4 - 4,2

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toimitettava suurennettua otoskokoa koskeva yhdistetty analyysi sekä tutkimuksen LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) loppuraportti, jotta larotrektrinibin histologiasta riippumattomasta tehosta saadaan lisävarmistus ja jotta ensisijaiset ja toissijaiset resistenssimekanismit voidaan selvittää.	30. kesäkuu 2024
Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen LOXO-TRK-15003 (SCOUT) loppuraportti, joka sisältää 5 vuoden seurantatiedot, jotta larotrektrinibin pitkäaikaista toksisuutta ja kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia pediatriisille potilaille voitaisiin selvittää edelleen siten, että keskitytään erityisesti hermoston kehitykseen sekä kognitiivisiin toimintoihin.	31. maaliskuu 2027
Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksessa LOXO-TRK-15003 (SCOUT) potilaiden (iältään 1 kuukaudesta 6 vuoteen) farmakokineettisten lisänäytteiden perusteella päivitetty populaatiofarmakokineettinen malli, jotta asianmukaisesta annossuosituksesta pediatriisille potilaille saadaan lisävarmistus.	30. syyskuu 2021

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
larotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotrekiniibisulfaattia määrän, joka vastaa 25 mg larotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VITRAKVI 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi , joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
larotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotrekiniibisulfaattia määrän, joka vastaa 25 mg larotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova
larotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotrekiniibisulfaattia määrän, joka vastaa 100 mg larotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovia kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VITRAKVI 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi , joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova
larotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotrekiniibisulfaattia määrän, joka vastaa 100 mg larotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotrektrinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraaliliuosta sisältää larotrektrinibisulfaattia määrän, joka vastaa 20 mg larotrektrinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: sakkaroosi, E 420, E 1520, E 218. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VITRAKVI 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi , joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraaliliuosta sisältää larotreklinibisulfaattia määrän, joka vastaa 20 mg larotreklinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: sakkaroosi, E 420, E 1520, E 218. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
VITRAKVI 100 mg kapseli, kova
larotrektiinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämä seloste on laadittu ajatellen, että lukija on tätä lääkettä itse käyttävä henkilö. Jos annat tätä lääkettä lapsellesi, korvaa lukiessasi ”sinä”-sana sanoilla ”sinun lapsesi”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VITRAKVI-valmistetta
3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään

Mihin VITRAKVI-valmistetta käytetään

VITRAKVI sisältää larotrektiinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta.

Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja lapsille kiinteiden kasvainten (syöpien) hoitoon. Nämä kasvaimet voivat sijaita kehon eri osissa ja niitä aiheuttaa NRTK (neurotrofinen tyrosiinireseptorikinaasi) -geenissä tapahtunut muutos.

VITRAKVI-valmistetta käytetään vain silloin, kun

- nämä syövät ovat pitkälle edenneitä tai levinneitä muihin kehon osiin tai jos syövän poistoleikkaus aiheuttaisi todennäköisesti vaikeita haittoja **ja**
- tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ennen kuin sinulle annetaan VITRAKVI-valmistetta, lääkäri määrää sinulle testin, jolla tutkitaan, onko sinun elimistössäsi NTRK-geenin muutos.

Miten VITRAKVI vaikuttaa

Potilailla, joiden syöpä johtuu NTRK-geenissä tapahtuneesta muutoksesta, elimistö alkaa tämän geenimuutoksen seurauksena valmistaa poikkeavaa proteiinia eli TRK-fuusioproteiinia, joka voi johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun ja syöpään. VITRAKVI estää TRK-fuusioproteiinien toiminnan ja voi näin hidastaa syövän etenemistä tai pysäyttää sen kasvun kokonaan. Se voi myös auttaa kutistamaan syöpäkasvainta.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten VITRAKVI toimii tai miksi sitä on määrätty sinulle, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VITRAKVI-valmistetta

Älä ota VITRAKVI-valmistetta jos

- olet allerginen larotrektrinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

VITRAKVI-hoidon myötä ALAT- ja ASAT-maksaentsyymien määrä veressäsi voi lisääntyä. Lääkäri tarkistaa verikokeiden avulla ennen hoitoa ja hoidon aikana ALAT- ja ASAT-entsyymien määrän veressä ja maksasi toiminnan.

Muut lääkevalmisteet ja VITRAKVI

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää sen vuoksi, että joillakin lääkkeillä voi olla vaikutusta siihen, miten VITRAKVI tehoaa ja VITRAKVI-valmisteella voi olla vaikutusta siihen, miten muut lääkkeet tehoavat.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle varsinkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sieni- tai bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: itrakonatsoli vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävä lääke: ketokonatsoli
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet: atansaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, rifabutiini, efavirentsi
- masennuksen hoitoon käytettävä lääke: nefatsodoni
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet: fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali
- masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste: mäkikuisma
- tuberkuloosin hoitoon käytettävä lääke: rifampisiini
- voimakkaan kivun lievitykseen käytettävä lääke: alfentaniili
- elinsiirteen jälkeistä hylkimistä estävät lääkkeet: siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi
- sydämen epänormaalin sykkeen hoitoon käytettävä lääke: kinidiini
- migreenien hoitoon käytettävät lääkkeet: dihydroergotamiini, ergotamiini
- pitkäaikaisen kivun hoitoon käytettävä lääke: fentanyyli
- tahattomien liikkeiden tai äännähdysten hallintaan käytettävä lääke: pimotsidi
- tupakanpolton lopettamisessa auttava lääke: bupropioni
- kohonneiden verensokeriarvojen laskemiseen käytettävät lääkkeet: repaglinidi, tolbutamidi
- veren hyytymien ehkäisyyn käytettävä lääke: varfariini
- mahan happojen muodostumisen vähentämiseen käytettävä lääke: omepratsoli
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke: valsartaani
- korkean kolestotrin hoitoon käytettävien lääkkeiden ryhmä: statiinit
- raskauden ehkäisyyn käytettävät hormonaaliset valmisteet, ks. alla kohta ”ehkäisy - miehille ja naisille”.

Jos jokin yllä olevista koskee sinua (tai jos olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

VITRAKVI-valmisteen ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä tai juo greippimehua käyttäessäsi VITRAKVI-valmistetta, koska ne voivat suurentaa VITRAKVI-valmisteen määrää elimistössäsi.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä VITRAKVI-valmistetta raskauden aikana, koska ei tiedetä, miten VITRAKVI vaikuttaa syntymättömään lapseen.

Imetys

Älä imetä lastasi tätä lääkettä käyttäessäsi äläkä 3 päivään viimeisen annoksen otettuasi, sillä ei tiedetä, erittyykö VITRAKVI rintamaitoon.

Ehkäisy – miehille ja naisille

Vältä raskaaksi tulemista kun käytät tätä lääkettä.

Jos voit tulla raskaaksi, lääkärin on tehtävä sinulle raskaustesti ennen kuin aloitat hoidon.

Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää kun käytät VITRAKVI-valmistetta sekä vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen, jos

- voit tulla raskaaksi. Jos käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun pitää käyttää myös estemenetelmää, kuten kondomi.
- jos olet yhdynnässä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi.

Kysy neuvoa lääkäriltä sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttäminen

VITRAKVI voi saada sinut tuntemaan huimausta tai väsymystä. Jos sinulla on huimausta tai väsymystä, älä aja autoa, pyöräile tai käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon on otettava

Aikuiset (18-vuotiaasta alkaen)

- Suositeltu VITRAKVI-annos on 100 mg (yksi 100 mg kapseli tai neljä 25 mg kapselia) kahdesti päivässä.
- Tarvittaessa lääkäri tarkistaa annoksesi sopivuuden ja korjaa annostusta.

Lapset ja nuoret

- Lastasi hoitava lääkäri määrittelee lapsellesi sopivan annoksen hänen pituutensa ja painonsa perusteella.
- Suositeltu enimmäisannos on 100 mg (yksi 100 mg kapseli tai neljä 25 mg kapselia) kahdesti päivässä.
- Tarvittaessa lastasi hoitava lääkäri tarkistaa annoksen sopivuuden ja korjaa annostusta.

Niille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita, on saatavana VITRAKVI-oraaliliuos.

Miten tätä lääkettä otetaan

- VITRAKVI voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Älä syö greippiä tai juo greippimehua tämän lääkkeen käytön yhteydessä.
- Niele VITRAKVI-kapselit kokonaisina vesilasillisen kanssa. Älä avaa, pureskele tai murskaa kapselia, koska niiden maku on hyvin karvas.

Jos otat enemmän VITRAKVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa tai lähde heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä seloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa VITRAKVI-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen tai jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat VITRAKVI-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista ennen kuin olet keskustellut siitä lääkärin kanssa. On tärkeää, että otat VITRAKVI-valmistetta niin kauan, kuin lääkäri määrää.

Jos et pysty ottamaan lääkettä siten kuin lääkäri on määrännyt, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinun pitää **välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **vakavista haittavaikutuksista**:

- huimauksen tunne (hyvin yleinen haittavaikutus, voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä), pistely, tunnottomuus tai polte käsissä ja jaloissa, vaikeuksia kävellä normaalisti, (yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Nämä voivat olla **hermosto-oireiden** merkkejä.

Lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- saatat näyttää kalpealta ja tuntee sydämenlyönnit; jotka voivat olla punasolujen vähenemisen (anemian) oireita
- flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien kuume; jotka voivat olla verikokeissa havaittavan valkosolujen vähenemisen oireita (neutropenia, leukopenia)
- huonovointisuus (pahoinvointi tai oksentelu)
- ummetus
- lihaskipu
- väsymyksen tunne (uupumus)
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen verikokeissa
- painon nousu.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muuttuminen (dysgeusia)
- lihasheikkous
- lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä verikokeissa (hyvin yleistä lapsilla).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että kapselit näyttävät vaurioituneilta.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VITRAKVI sisältää

Vaikuttava aine on larotrektiinibi.

Yksi VITRAKVI 25 mg kapseli sisältää 25 mg larotrektiinibia (sulfaattina).

Yksi VITRAKVI 100 mg kapseli sisältää 100 mg of larotrektiinibia (sulfaattina).

Muut aineet ovat:

Kapselin kuori:

- liivate
- titaanidioksidi (E 171)

Painomuste:

- shellakka
- indigokarmiinin alumiinilakka (E 132)
- titaanidioksidi (E 171)
- propyleeniglykoli (E 1520)
- dimetikoni.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- VITRAKVI 25 mg on valkoinen läpinäkymätön kova liivatekapseli (18 mm pitkä ja 6 mm leveä), johon on sinisellä värillä painettu BAYER-risti ja teksti ”LARO 25 mg”
- VITRAKVI 100 mg on valkoinen läpinäkymätönkova liivatekapseli (22 mm pitkä ja 7 mm leveä), johon on sinisellä värillä painettu BAYER-risti ja teksti ”LARO 100 mg”

Yhdessä pahvikotelossa on yksi lapsiturvallinen muovipurkki, joka sisältää 56 kovaa liivatekapselia.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos larotrektiinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämä seloste on laadittu ajatellen, että lukija on tätä lääkettä itse käyttävä henkilö. Jos annat tätä lääkettä lapsellesi, korvaa lukiessasi ”sinä”-sana sanoilla ”sinun lapsesi”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VITRAKVI-valmistetta
3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään

Mihin VITRAKVI-valmistetta käytetään

VITRAKVI sisältää larotrektiinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta.

Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja lapsille kiinteiden kasvainten (syöpien) hoitoon. Nämä kasvaimet voivat sijaita kehon eri osissa ja niitä aiheuttaa NRTRK (neurotrofinen tyrosiinireseptorikinaasi) -geenissä tapahtunut muutos.

VITRAKVI-valmistetta käytetään vain silloin, kun

- nämä syövät ovat pitkälle edenneitä tai levinneitä muihin kehon osiin tai jos syövän poistoleikkaus aiheuttaisi todennäköisesti vaikeita haittoja **ja**
- tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ennen kuin sinulle annetaan VITRAKVI-valmistetta, lääkäri määrää sinulle testin, jolla tutkitaan, onko sinun elimistössäsi NTRK-geenin muutos.

Miten VITRAKVI vaikuttaa

Potilailla, joiden syöpä johtuu NTRK-geenissä tapahtuneesta muutoksesta, elimistö alkaa tämän geenimuutoksen seurauksena valmistaa poikkeavaa proteiinia eli TRK-fuusioproteiinia, joka voi johtaa solujen hallitsemattomaan kasvuun ja syöpään. VITRAKVI estää TRK-fuusioproteiinien toiminnan ja voi näin hidastaa syövän etenemistä tai pysäyttää sen kasvun kokonaan. Se voi myös auttaa kutistamaan syöpäkasvainta.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten VITRAKVI toimii tai miksi sitä on määrätty sinulle, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat VITRAKVI-valmistetta

Älä ota VITRAKVI-valmistetta jos

- olet allerginen larotrektrinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

VITRAKVI-hoidon myötä ALAT- ja ASAT-maksaentsyymien määrä veressä voi lisääntyä. Lääkäri tarkistaa verikokeiden avulla ennen hoitoa ja hoidon aikana ALAT- ja ASAT-entsyymien määrän veressä ja maksasi toiminnan.

Muut lääkevalmisteet ja VITRAKVI

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää sen vuoksi, että joillakin lääkkeillä voi olla vaikutusta siihen, miten VITRAKVI tehoaa ja VITRAKVI-valmisteella voi olla vaikutusta siihen, miten muut lääkkeet tehoavat.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle varsinkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sieni- tai bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävä lääke: ketokonatsoli
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet: atatsanaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, rifabutiini, efavirentsi
- masennuksen hoitoon käytettävä lääke: nefatsodoni
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet: fenytoiini, karbamatsopiini, fenobarbitaali
- masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste: mäkikuisma
- tuberkuloosin hoitoon käytettävä lääke: rifampisiini
- voimakkaan kivun lievitykseen käytettävä lääke: alfentaniili
- elinsiirteen jälkeistä hylkimistä estävät lääkkeet: siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi
- sydämen epänormaalin sykkeen hoitoon käytettävä lääke: kinidiini
- migreenien hoitoon käytettävät lääkkeet: dihydroergotamiini, ergotamiini
- pitkäaikaisen kivun hoitoon käytettävä lääke: fentanyyli
- tahattomien liikkeiden tai äännähdysten hallintaan käytettävä lääke: pimotsidi
- tupakanpolton lopettamisessa auttava lääke: bupropioni
- kohonneiden verensokeriarvojen laskemiseen käytettävät lääkkeet: repaglinidi, tolbutamidi
- veren hyytymien ehkäisyyn käytettävä lääke: varfariini
- mahan happojen muodostumisen vähentämiseen käytettävä lääke: omepratsoli
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke: valsartaani
- korkean kolestotrin hoitoon käytettävien lääkkeiden ryhmä: statiinit
- raskauden ehkäisyyn käytettävät hormonaaliset valmisteet, ks. alla kohta ”ehkäisy - miehille ja naisille”.

Jos jokin yllä olevista koskee sinua (tai jos olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

VITRAKVI-valmisteen ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Älä syö greippiä tai juo greippimehua käyttäessäsi VITRAKVI-valmistetta, koska ne voivat suurentaa VITRAKVI-valmisteen määrää elimistössäsi.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä VITRAKVI-valmistetta raskauden aikana, koska ei tiedetä, miten VITRAKVI vaikuttaa syntymättömään lapseen.

Imetys

Älä imetä lastasi tätä lääkettä käyttäessäsi äläkä 3 päivään viimeisen annoksen otettuasi, sillä ei tiedetä, erittykö VITRAKVI rintamaitoon.

Ehkäisy – miehille ja naisille

Vältä raskaaksi tulemistä kun käytät tätä lääkettä.

Jos voit tulla raskaaksi, lääkärin on tehtävä sinulle raskaustesti ennen kuin aloitat hoidon.

Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää kun käytät VITRAKVI-valmistetta sekä vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. jos

- voit tulla raskaaksi, Jos käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun pitää käyttää myös estemenetelmää, kuten kondomi.
- jos olet yhdynnässä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi.

Kysy neuvoa lääkäriltä sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttäminen

VITRAKVI voi saada sinut tuntemaan huimausta tai väsymystä. Jos sinulla on huimausta tai väsymystä, älä aja autoa, pyöräile tai käytä työkaluja tai koneita.

VITRAKVI sisältää:

- **sakkaroosia**: se voi olla haitallista hampaille. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- 22 mg **sorbitolia** per 1 ml. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla tai lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärille ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä sinulle tai lapsellesi.
- alle 1 mmol (tai 23 mg) **natriumia** per 5 ml eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton
- 1,2 mg **propyleeniglykolia** per 1 ml. Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos lapselle annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä
- **parahydroksibentsoattia**: se voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viiveellä).

3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon on otettava

Aikuiset (18-vuotiaasta alkaen)

- Suositeltu VITRAKVI-annos on 100 mg (5 ml) kahdesti päivässä.
- Tarvittaessa lääkäri tarkistaa annoksesi sopivuuden ja korjaa annostusta.

Lapset ja nuoret

- Lastasi hoitava lääkäri määrittelee lapsellesi sopivan annoksen hänen pituutensa ja painonsa perusteella.
- Suositeltu enimmäisannos on 100 mg (5 ml) kahdesti päivässä.
- Tarvittaessa lastasi hoitava lääkäri tarkistaa annoksen sopivuuden ja korjaa annostusta.

Miten tätä lääkettä otetaan

- VITRAKVI voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.
- Älä syö greippiä tai juo greippimehua tämän lääkkeen käytön yhteydessä.
- Tämän lääkkeen ottamiseksi tarvitset pullon adapterin (halkaisijaltaan 28 mm) ja ruiskun, jota voidaan käyttää annettaessa lääkkeitä suun kautta. Käytä alle yhden ml:n annokseen yhden ml:n mittaruiskua, jossa on merkinnät 0,1 ml:n välein. Käytä yli yhden ml:n annokseen 5 ml:n mittaruiskua, jossa on merkinnät 0,2 ml:n välein.

- Avaa pullo painamalla pullon korkkia ja kääntämällä sitä vastapäivään.
- Työnnä pullon adapteri sisälle pullonkaulaan ja varmista, että se on hyvin paikallaan.
- Varmista, että ruiskun mäntä on täysin ruiskun pohjassa ja laita sitten ruisku adapterin aukkoon. Käännä pullo ylösalaisin.
- Ota ruiskuun pieni määrä liuosta vetämällä mäntää alaspäin ja työnnä sen jälkeen mäntää ylöspäin, jotta mahdolliset isot ilmakuplat poistuvat ruiskusta.
- Vedä mäntä alas siihen asteikkomerkkiin saakka, joka vastaa lääkärin määräämää annosta ilmaistuna millilitroissa.
- Käännä pullo oikein päin ja irrota ruisku pullon adapterista.
- Laita ruisku suuhun suunnaten se posken sisäpintaa kohti – näin lääkkeen nieleminen on luonnollisempaa. Paina mäntä hitaasti sisään.
- Laita korkki pulloon ja sulje pullo tiiviisti. Jätä adapteri pulloon.

Tarvittaessa VITRAKVI-valmistetta voidaan antaa nenämahaletkun kautta. Kysy lisätietoja lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

Jos otat enemmän VITRAKVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa tai lähde heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä seloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa VITRAKVI-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen tai jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat VITRAKVI-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista ennen kuin olet keskustellut siitä lääkärin kanssa. On tärkeää, että otat VITRAKVI-valmistetta niin kauan, kuin lääkäri määrää.

Jos et pysty ottamaan lääkettä siten kuin lääkäri on määrännyt, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinun pitää **välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **vakavista haittavaikutuksista**:

- huimauksen tunne (hyvin yleinen haittavaikutus, voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä), pistely, tunnottomuus tai polte käsissä ja jaloissa, vaikeuksia kävellä normaalisti, (yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Nämä voivat olla **hermosto-oireiden** merkkejä.

Lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- saatat näyttää kalpealta ja tuntea sydämenlyönnit; jotka voivat olla punasolujen vähenemisen (anemian) oireita
 - flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien kuume; jotka voivat olla verikokeissa havaittavan valkosolujen vähenemisen oireita (neutropenia, leukopenia)
 - huonovointisuus (pahoinvointi tai oksentelu)
 - ummetus
 - lihaskipu
 - väsymyksen tunne (uupumus)
 - maksaentsyymien määrän lisääntyminen verikokeissa
- painon nousu.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muuttuminen (dysgeusia)
- lihasheikkous
- lisääntynyt alkalisen fosfaatin määrä verikokeissa (hyvin yleistä lapsilla).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Kun pullo on avattu, lääke on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.
- Älä ota lääkettä, jos pullo tai pullon korkki näyttää vaurioituneilta tai jos näyttää siltä, että pullo on vuotanut.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VITRAKVI sisältää

Vaikuttava aine on larotrekiniibi.

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg larotrekiniibia (sulfaattina).

Muut aineet ovat:

- puhdistettu vesi
- sakkaroosi
- hydroksiipropylibeetadeksi
- glyseroli (E 422)
- sorbitoli (E 420)
- natriumsitraatti (E 331)
- natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E 339)
- sitruunahappo (E 330)
- propyleeniglykoli (E 1520)
- kaliumsorbaatti (E 202)
- metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)
- sitrushedelmän aromi
- luontainen aromi.

Ks. lisätietoja otsikon “VITRAKVI sisältää:” alta kohdasta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

VITRAKVI on kirkas keltainen tai oranssi oraaliliuos.

Yhdessä kotelossa on yksi lapsiturvallinen lasipullo, joka sisältää 100 ml oraaliliuosta.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.