

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 25 mg hörð hylki
VITRAKVI 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

VITRAKVI 25 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 25 mg af larotrectinibi.

VITRAKVI 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 100 mg af larotrectinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

VITRAKVI 25 mg hörð hylki

Hvít, ógegnsætt hart hylki úr gelatíni af stærð 2 (18 mm að lengd x 6 mm að breidd), áletrað bláum BAYER krossi og „25 mg“ á botn hylkisins.

VITRAKVI 100 mg hörð hylki

Hvít, ógegnsætt hart hylki úr gelatíni af stærð 0 (22 mm að lengd x 7 mm að breidd), áletrað bláum BAYER krossi og „100 mg“ á botn hylkisins.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VITRAKVI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með föst æxli sem sýna NTR-kínasa (NTRK, Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) genasamruna,

- þar sem sjúkdómurinn er staðbundið langt genginn, með meinvörpum eða brotnám hluta líffæris með skurðaðgerð myndi líklega vera heilsu sjúklings verulega hættulegt, og
- þar sem engin viðunandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4. og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með VITRAKVI skal hafin af lækni sem hefur reynslu af því að veita krabbameinsmeðferð.

Staðfesta skal NTR-kínasa genasamruna í æxlissýni með gilduðu prófi áður en meðferð með VITRAKVI er hafin.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 100 mg af larotrectinibi tvisvar á dag, fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturvekanir verða óviðunandi.

Börn

Skömmun handa börnum er byggð á líkamsyfirborði. Ráðlagður skammtur handa börnum er 100 mg/m² af larotrectinibi tvisvar á dag eða sem nemur að hámarki 100 mg í hverjum skammti fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturvekanir verða óviðunandi.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka tvo skammta samtímis til þess að bæta upp fyrir skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar skulu taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn er tekinn á hann ekki að taka annan skammt þrátt fyrir uppköstin.

Skammtabreyting

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 2 er hugsanlega viðeigandi að halda áfram skömmun en náð eftirlit er nauðsynlegt svo tryggja megi að eiturvekanir verði ekki meiri.

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 3 eða 4 sem ekki vísa til óeðlilegra niðurstaðna á lifrarprófi:

- Gera skal hlé á notkun VITRAKVI þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi eða stigi 1. Ef aukaverkun gengur til baka innan 4 vikna skal hefja meðferð með lækkuðum skammti í samræmi við næstu skammtabreytingu.
- Hætta skal notkun VITRAKVI varanlega ef aukaverkun gengur ekki til baka innan 4 vikna.

Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana

Skammtabreyting	Fullorðnir og börn með líkamsyfirborð sem nemur a.m.k. 1,0 m ²	Börn með líkamsyfirborð sem nemur innan við 1,0 m ²
Fyrsta	75 mg tvisvar á dag	75 mg/m ² tvisvar á dag
Önnur	50 mg tvisvar á dag	50 mg/m ² tvisvar á dag
Þriðja	100 mg einu sinni á dag	25 mg/m ² tvisvar á dag ^a

^a Börn sem fá 25 mg/m² tvisvar á dag eiga að fá þennan skammt áfram, jafnvel þótt líkamsyfirborð þeirra verði meira en 1,0 m² meðan á meðferðinni stendur. Hámarksskammtur á að vera 25 mg/m² tvisvar á dag við þriðju skammtabreytingu.

Hætta skal notkun VITRAKVI til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki VITRAKVI eftir þrjár skammtabreytingar.

Ráðlagðar skammtabreytingar ef um er að ræða óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi meðan á meðferð með VITRAKVI stendur er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar og stjórnun meðferðar með VITRAKVI vegna óeðlilegra lifrarprófa

Rannsóknarbreytur	Ráðlagðar aðgerðir
ALAT og/eða ASAT stig 2 ($> 3x$ ULN og $\leq 5x$ ULN)	<ul style="list-style-type: none"> - Framkvæma skal reglulegt mat á rannsóknarniðurstöðum eftir að eiturverkun af stigi 2 kom fram, þar til eiturverkunin gengur til baka svo unnt sé að ákveða hvort nauðsynlegt sé að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta.
ALAT og/eða ASAT stig 3 ($> 5x$ ULN og $\leq 20x$ ULN) eða ALAT og/eða ASAT stig 4 ($> 20x$ ULN), með gallrauða $< 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkunin gengur ekki til baka. - Hefja skal meðferð að nýju við næstu skammtabreytingu ef aukaverkanirnar ganga til baka. Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef ALAT og/eða ASAT hækkun af stigi 4 kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.
ALAT og/eða ASAT stig $\geq 3x$ ULN með gallrauða $\geq 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð og fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. - Íhuga skal að hætta meðferð til frambúðar. - Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Sé meðferðin hafin að nýju skal byrja á minni skammti. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þegar meðferð er hafin að nýju. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkun kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.

ALAT Alanín amínótransferasi
ASAT Aspartat amínótransferasi
ULN eðlileg efri mörk

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Minnka skal upphafsskammt VITRAKVI um 50% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta (Child-Pugh B) eða verulega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Ef samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli er nauðsynleg, skal minnka skammtinn af VITRAKVI um 50%. Eftir að notkun hemilsins hefur verið hætt á tímabili sem samsvarar 3 til 5 földum helmingunartíma brotthvarfs skal hefja skömmtun VITRAKVI á ný með sama skammti og tekinn var áður en notkun CYP3A4 hemilsins var hafin (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

VITRAKVI er til inntöku.

VITRAKVI fæst sem hylki eða mixtúra, lausn með jafngilt aðgengi um munn og nota má lyfjaformin jöfnum höndum.

Ráðleggja skal sjúklingi að gleypa hylkið í heilu lagi með glasi af vatni. Vegna beiska bragðsins skal ekki opna, tyggja eða mylja hylkið.

Hylkin má taka með eða án matar en ekki skal taka þau ásamt greipaldini eða greipaldinsafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun á mismunandi æxlisgerðir

Sýnt hefur verið fram á ávinning af notkun VITRAKVI í rannsóknum þar sem allir þátttakendur fengu sömu meðferð og tóku til tiltölulega lítils úrtaks sjúklinga með æxli sem sýna *NTRK* genasamruna. Sýnt hefur verið fram á hagstæð áhrif VITRAKVI á grundvelli heildarsvörunartíðni og svörunarlengdar í takmörkuðum fjölda æxlisgerða. Umfang áhrifanna getur verið mismikið eftir æxlisgerðum og eftir samhliða breytingum á erfðaeftni (sjá kafla 5.1). Af þessum ástæðum á eingöngu að nota VITRAKVI ef ekki eru tiltæk nein meðferðarúrræði sem sýnt hefur verið fram á að veiti klínískan ávinning, eða ef slík meðferðarúrræði hafa verið tæmd (þ.e. engin fullnægjandi meðferðarúrræði eru tiltæk).

Taugaviðbrögð

Tilkynnt var um taugaviðbrögð á borð við sundl, röskun á göngulagi og náladofa hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum komu taugaviðbrögð fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar. Íhuga skal að gera hlé á, minnka eða hætta skömmtun VITRAKVI, eftir því hversu alvarleg og þrálát einkennin eru (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á lifur

Óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi, þ.m.t. hækkun á ALAT, ASAT, alkalískum fosfatasa (ALP) og gallrauða hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum kom hækkun ALAT og ASAT fram innan fyrstu 3 mánaða frá upphafi meðferðarinnar. Tilkynnt hefur verið um tilvik eiturverkana á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með hækkun á transamínasa í lifur skal gera hlé á notkun, breyta skammtinum eða hætta notkun VITRAKVI til frambúðar eftir því hversu alvarlegt ástandið er (sjá kafla 4.2).

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða áður en fyrsti skammturinn er gefinn, síðan á 2 vikna fresti á fyrsta mánuði meðferðar, mánaðarlega á næstu 6 mánuðum meðferðar og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Prófa skal sjúklinga sem eru með hækkun á transamínasa oft (sjá kafla 4.2).

Gjöf samhliða CYP3A4/P-gp virkjum

Forðast á að gefa öfluga eða miðlungi öfluga CYP3A4/P-gp virkja samhliða VITRAKVI vegna hættu á minnkaðri útsetningu (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5 og 4.6). Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þungaður að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á larotrectinib

Áhrif CYP3A, P-gp og BCRP hemla á larotrectinib

Larotrectinib er hvarfefni sýtókróms P450 (CYP) 3A, P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum, P-gp og BCRP hemlum (t.d. atazanavíri, klaritrómýsíní, indinavíri, itrakónasólí, ketókónasólí, nefasódoni, nelfinavíri, ritonavíri, sakínavíri, telitrómýsíní, tróleandomýsíní, vorikónasólí eða greipaldinsafa) kann að auka þéttni larotrectinibs í blóðvökva (sjá kafla 4.2). Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 200 mg af itrakónasólí (öflugum CYP3A hemli og P-gp og BCRP hemli) einu sinni á dag í 7 daga auki C_{max} gildi larotrectinibs 2,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 4,3-falt.

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og staks 600 mg skammts af rifampicíní (P-gp og BCRP hemli) auki C_{max} gildi larotrectinibs 1,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 1,7-falt.

Áhrif CYP3A og P-gp virkja á larotrectinib

Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A virkjum og öflugum P-gp virkjum (t.d. karbamasepíní, fenóbarbítali, fenýtóíní, rifabútíní, rifampicíní eða jóhannesarjurt) kann að minnka þéttni larotrectinibs í blóðvökva og ber að forðast (sjá kafla 4.4).

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 600 mg af rifampicíní (öflugum CYP3A og P-gp hemli) einu sinni á dag í 11 daga minnki C_{max} gildi larotrectinibs um 71% og AUC gildi larotrectinibs um og 81%. Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif miðlungi öflugra virkja, en gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir larotrectinibi.

Áhrif larotrectinibs á önnur efni

Áhrif larotrectinibs á CYP3A hvarfefni

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf með VITRAKVI (100 mg tvisvar á dag í 10 daga) auki C_{max} og AUC gildi míasólams eftir inntöku 1,7-falt samanborið við míasólam eitt og sér, sem gefur til kynna að larotrectinib sé vægur hemill CYP3A. Gæta skal varúðar við samhliða notkun CYP3A hvarfefna með þröngt meðferðarbil (t.d. alfentaníls, síklósporíns, tvíhýdróergotamíns, ergotamíns, fentanýls, pímosíðs, kínidíns, sírólímus eða takrólímus) hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI. Ef samhliða gjöf þessara CYP3A hvarfefna sem eru með þröngt meðferðarbil telst nauðsynleg hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI getur þurft að minnka skammta CYP3A hvarfefna vegna aukaverkana.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni CYP2B6

In vitro rannsóknir gefa til kynna að larotrectinib virkji CYP2B6 en virkji ekki CYP1A2. Samhliða gjöf larotrectinibs með CYP2B6 hvarfefnum (t.d. búprópíóní, efavírenzí) kann að draga úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni annarra flutningsefna

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hemill á virkni OATP1B1. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir til að rannsaka milliverkanir við hvarfefni OATP1B1. Því er ekki hægt að útiloka

að samhliða gjöf larotrectinibs með OATP1B1 hvarfefnum (t.d. valsartan, statín) geti aukið útsetningu þeirra.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni ensíma sem stjórnast af þregnan X viðtaka (PXR)

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé vægur virkir ensíma sem stjórnast af PXR (t.d. CYP2C-ensím fjölskyldunnar og UGT). Samhliða gjöf larotrectinibs og hvarfefna fyrir CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 (t.d. repagliníðs, warfaríns, tolbutamíðs eða ómeprazóls) gæti dregið úr útsetningu fyrir þessum lyfjum.

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Byggt á verkunarhættinum er ekki hægt að útloka hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur þegar larotrectinib er gefið á meðgöngu. Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð er hafin með VITRAKVI.

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn. Þar sem ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þungaður að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun larotrectinibs á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eitrunar á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun VITRAKVI á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort larotrectinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með VITRAKVI stendur og í 3 daga eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif larotrectinibs á frjósemi. Ekki varð vart við nein marktæk áhrif á frjósemi í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VITRAKVI hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib hefur verið tilkynnt um sundl og þreytu, einkum á stigum 1 og 2, á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Þetta kann að hafa áhrif á getu til að aka og nota vélar á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að aka hvorki né nota vélar þar til þeir eru nokkuð vissir um að meðferð með VITRAKVI valdi ekki aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir af VITRAKVI ($\geq 20\%$) taldar upp samkvæmt lækkandi tíðni voru ALAT hækkun (33%), ASAT hækkun (31%), uppköst (28%), blóðleysi (27%), hægðatregða (27%), niðurgangur (25%), ógleði (23%), þreyta (22%) og sundl (20%).

Flestar aukaverkanirnar voru af stigi 2 eða 3. Stig 4 var hæsta stig sem tilkynnt var um varðandi aukaverkanirnar fækkun daufkyrninga (2%), ALAT hækkun, ASAT hækkun, fækkun hvítfrumna, fækkun blóðflagna, máttleysi í vöðvum og hækkað gildi alkalísks fosfatasa (hver um sig $< 1\%$). Hæsta stig sem tilkynnt var varðandi aukaverkanirnar blóðleysi (7%), þyngdaraukningu (4%), niðurgang (3%), röskun á göngulagi (1%) og þreytu, sundl, náladofa, ógleði, vöðvaverki og uppköst var stig 3 (hver um sig $< 1\%$).

Hætta þurfti notkun VITRAKVI varanlega vegna meðferðartengdra aukaverkana hjá 2% sjúklinga (2 tilvik fækkunar daufkyrninga, 1 tilvik hvert af ALAT hækkun, ASAT hækkun, röskun á göngulagi, ógleði, máttleysi í vöðvum, þreytu og ógleði). Flestar aukaverkanir sem leiddu til minnkunar skammta áttu sér stað á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi VITRAKVI var metið hjá 335 sjúklingum með krabbamein með samruna í TRK í einni af þremur klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi, rannsóknum 1, 2 („NAVIGATE“) og 3 („SCOUT“) og eftir markaðssetningu. Öryggisþýðið samanstóð af sjúklingum sem voru að miðgildi 39,0 ára (á bilinu: 0,1; 90) og voru 37% sjúklinganna börn. Miðgildi þess tíma sem meðferðin stóð hjá heildaröryggisþýðinu ($n=335$) var 14,5 mánuðir (á bilinu: 0,0; 75,2).

Þær lyfjaaukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI ($n=335$) koma fram í töflu 3 og töflu 4.

Aukaverkanir eru skráðar eftir líffæraflokkum.

Tíðniflokkar eru skilgreindir með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (heildaröryggisþýði, n=335) og eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Öll stig	Stig 3 og 4
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)	
	Algengar	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) ^a
	Sjaldgæfar		Fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð) ^{a,b} Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) ^a
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl	
	Algengar	Röskun á göngulagi Náladofi	Röskun á göngulagi
	Sjaldgæfar		Sundl Náladofi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	
	Algengar	Bragðtruflun ^c	Niðurgangur
	Sjaldgæfar		Uppköst Ógleði
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Lifrarskaði ^d	Lifrarskaði ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir	
	Algengar	Máttleysi í vöðvum	
	Sjaldgæfar		Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum ^{a,b}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	
	Sjaldgæfar		Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkun aspartat aminótransferasa (ASAT) Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)	
	Algengar	Hækkun alkalínfosfatasa í blóði	Hækkun alanín aminótransferasa (ALAT) ^a Hækkun aspartat aminótransferasa (ASAT) ^a Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)
	Sjaldgæfar		Hækkad gildi alkalísks fosfatasa í blóði ^{a,b}

^a tilkynnt var um aukaverkanir á stigi 4

^b tíðni á hverju stigi var lægri en < 1%

^c aukaverkunin „bragðtruflun“ tekur til kjörhugtakanna „bragðtruflun“ og „röskun á bragðskyni“

^d tekur til tilvika með ALAT/ASAT ≥ 3x ULN og gallrauða ≥ 2x ULN

Tafla 4: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (n=124); öll alvarleikastig

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Ungbörn og smábörn (n=42) ^a	Börn (n=59) ^b	Unglingar (n=23) ^c	Sjúklingar á barnsaldri (n=124)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
	Algengar		Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	
Taugakerfi	Mjög algengar			Sundl	
	Algengar	Sundl	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi	Náladofi Röskun á göngulagi	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur
	Algengar		Bragðtruflanir		Bragðtruflanir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar		Vöðvaverkir	Vöðvaverkir	
	Algengar		Máttleysi í vöðvum	Máttleysi í vöðvum	Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum
Almennar aukaverkanir og auka-verkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	Þreyta	Þreyta	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði
	Algengar		Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	

^a Ungbörn/smábörn (28 daga til 23 mánaða): Tilkynnt var um 5 tilvik 4. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæðar) og 2 tilvik hækkunar alkalísks fosfatasa í blóði. Af 3. stigi voru 12 tilvik fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 3 tilvik blóðleysis, hækkunar ALAT og aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), 2 tilvik hækkaðs gildis alkalísks fosfatasa í blóði, niðurgangs og uppkasta og 1 tilvik ASAT hækkunar.

^b Börn (2 til 11 ára): Tilkynnt var um 1 tilvik 4. stigs fækkunar hvítfrumna. Tilkynnt var um 6 tilvik 3. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 2 tilvik blóðleysis og niðurgangs og 1 tilvik hækkunar ALAT, hækkunar ASAT, röskunar á göngulagi, uppkasta, aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), náladofa og vöðvaverkja.

^c Unglingar (12 til <18 ára): Ekki var tilkynnt um neinar 4. stigs aukaverkanir. Tilkynnt var um 3. stigs aukaverkanir sem var 1 tilvik þreytu, röskunar á göngulagi og máttleysis í vöðvum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taugaviðbrögð

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig aukaverkana á taugar vera stig 3 eða 4 sem kom fram hjá 10 (3%) sjúklingum og var röskun á göngulagi (4 sjúklingar, 1%), sundl (3 sjúklingar, < 1%) og náladofi (3 sjúklingar, < 1%). Heildarnýgengi var 20% fyrir sundl, 7% fyrir náladofa og 5% fyrir röskun á göngulagi. Taugaviðbrögð sem leiddu til þess að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun voru m.a. sundl (< 1%) og náladofi (< 1%). Einn sjúklingur hætti meðferð til frambúðar vegna röskunar á göngulagi af stigi 3. Í öllum tilvikum nema einu var unnt að halda skömmtun áfram með minni skammti og/eða breyttri meðferðaráætlun hjá sjúklingum með vísbendingar um æxliseyðandi virkni sem þurftu á skammtaminnkun að halda (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á lifur

Frávik á lifrarprófum, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu VITRAKVI.

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig hækkunar transamínasa vera ALAT hækkun hjá 6 sjúklingum (2%) og ASAT hækkun hjá 3 sjúklingum (1%) af stigi 4. ALAT hækkun af stigi 3 var hjá 17 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun af stigi 3 hjá 16 sjúklingum (5%). Flestar hækkunir af stigi 3 voru skammvinnar, komu fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og náðu stigi 1 í mánuði 3-4. ALAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 34 sjúklingum (10%) og ASAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 32 sjúklingum (10%), og ALAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 157 (47%) sjúklingum og ASAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 158 sjúklingum (47%).

ALAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 13 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 12 sjúklingum (5%) (sjá kafla 4.4). Einn sjúklingur hætti meðferð varanlega vegna ALAT og ASAT hækkana af stigi 3-4.

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum. Í sumum tilvikum var gert hlé á skömmtun VITRAKVI og meðferð hafin á ný með minnkuðum skammti, en í öðrum tilvikum var notkun hætt til frambúðar (sjá kafla 4.4).

Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn

Af þeim 335 sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI voru 124 sjúklingar (37%) á aldrinum frá fæðingu til < 18 ára (n=13 frá fæðingu til < 3 mánaða, n=4 \geq 3 mánaða til < 6 mánaða, n=17 \geq 6 mánaða til < 12 mánaða, n=8 \geq 12 mánaða til < 2 ára, n=27 \geq 2 ára til < 6 ára, n=32 \geq 6 ára til < 12 ára, n=23 \geq 12 ára til < 18 ára). Flestar aukaverkanir voru af alvarleikastigi 1 eða 2 (sjá töflu 3) og gengu til baka án þess að breyta þyrfti skömmtun eða hætta notkun VITRAKVI. Aukaverkanir af alvarleikastigi 3 eða 4 voru yfirleitt algengari hjá sjúklingum < 6 ára að aldri. Tilkynnt var um slíkar aukaverkanir hjá 69% sjúklinga frá fæðingu til < 3 mánaða og hjá 48% sjúklinga \geq 3 mánaða til < 6 ára. Tilkynnt hefur verið um að minnkaður fjöldi daufkyrninga hafi leitt til þess að hætt var að nota rannsóknarlyfið, að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun.

Aldraðir

Af þeim 335 sjúklingum sem voru hluti af heildaröryggisþýðinu og fengu VITRAKVI voru 65 sjúklingar (19%) 65 ára eða eldri og 20 sjúklingar (6%) voru 75 ára eða eldri. Öryggisupplýsingar varðandi aldraða sjúklinga (\geq 65 ára) eru í samræmi við það sem fram kemur hjá yngri sjúklingum. Aukaverkanirnar sundl (32% samanborið við 28% hjá öllum fullorðnum), blóðleysi (32% samanborið við 25% hjá öllum fullorðnum), máttleysi í vöðvum (14% samanborið við 11% hjá öllum fullorðnum), og röskun á göngulagi (8% samanborið við 5% hjá öllum fullorðnum einstaklingum) voru algengari hjá sjúklingum sem voru 65 ára eða eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun VITRAKVI. Einkenni ofskömmtunar hafa ekki verið staðfest. Ef um er að ræða ofskömmtun, skulu læknar veita almenna stuðningsmeðferð og meðhöndla samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi og lyf til ónæmistemprunar, æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01EX12.

Verkunarháttur

Larotrectinib er sértækur ATP-samkeppnishemill trópómýósínkínasaviðtaka (tropomyosin receptor kinase, TRK) sem var hannaður með það í huga að forðast virkni með öðrum gerðum kínasa (off-target kinases). Markefni larotrectinibs eru prótein úr TRK fjölskyldunni, þ.m.t. TRKA, TRKB og TRKC sem kóðuð eru af genunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, í þessari röð. Í breiðum hópi prófa með hreinsuðum ensímum olli larotrectinib hömlun gegn TRKA, TRKB og TRKC með IC₅₀ gildi á bilinu 5-11 nM. Öll önnur kínasavirkni kom fram við þéttni sem var 100-falt meiri. Í *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönunum sýndi larotrectinib fram á æxlishefjandi virkni í frumum með óskilyrtri virkjun á TRK próteinum vegna genasamruna, eyðingu á stjórnhneppi (regulatory domain) próteina eða í frumum með ofþjáningu á TRK próteinum.

Genasamruni innan lesamma sem stafar af umröðun litninga í mannagenunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* orsakaði myndun krabbameinsvaldandi TRK samrunapróteina. Þessi nýju krabbameinsvaldandi blendingsprótein sem þarna verða til eru tjáð á frábrigðilegan hátt, örva óskilyrta kínasavirkni og virkja þannig í kjölfarið neðri boðleiðir frumna sem tengjast frumufjölgun og lifun og leiða til krabbameins með TRK samruna.

Áunnar viðnámsstökkbreytingar eftir versnun hafa komið fram í TRK hemlum. Larotrectinib hafði lágmarksvirkni í frumulinum með punktstökkbreytingum (point mutations) í kínasahneppi TRKA, þar á meðal klínískt greindu áunnu viðnámsstökkbreytingunni G595R. Punktstökkbreytingar í kínasahneppi TRKC með klínískt greint áunnið viðnám gegn larotrectinibi eru m.a. G623R, G696A og F617L.

Sameindaorsök frumkomins ónæmis fyrir larotrectinibi er ekki þekkt. Því er ekki vitað hvort samhliða tilvist annarra æxlishefjandi þátta, auk samruna í *NTRK*-geni, hefur áhrif á virkni hömlunar TRK. Greint er frá mældum áhrifum hvers kyns samhliða breytinga á erfðaeftni á verkun larotrectinibs hér fyrir neðan (sjá Verkun).

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjarta

Hjá 36 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu staka skammta á bilinu 100 mg til 900 mg lengdi VITRAKVI ekki QT bil þannig að það væri klínískt marktækt.

200 mg skammturinn svarar til hámarksútsætningar (C_{max}) sem er sambærileg þeirri sem kemur fram við gjöf larotrectinibs 100 mg tvisvar á dag við jafnvægi. Stytting á QTcF kom í ljós eftir skömmtun VITRAKVI, þar sem hæsta meðaltalsverkunin kom í ljós 3 til 24 klst. eftir C_{max} , með lækkun á margfeldismeðaltali QTcF frá upphafsgildi sem nam -13,2 msec. (á bilinu -10 til -15,6 msec.). Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu hefur ekki verið staðfest.

Verkun

Yfirlit rannsókna

Verkun og öryggi VITRAKVI voru rannsökuð í þremur fjölsetra, opnum klínískum rannsóknum með stökum armi hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með krabbamein (tafla 5). Rannsóknirnar eru enn í gangi.

Sjúklingar með og án skráðs *NTRK* genasamruna fengu að taka þátt í rannsókn 1 og rannsókn 3 („SCOUT“). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn 2 („NAVIGATE“) þurftu að vera með krabbamein með samruna í TRK. Safn sjúklingaþýðis sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun voru 272 sjúklingar með krabbamein með samruna í TRK sem tóku þátt í rannsóknunum þremur og voru með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1, frumkomið æxli utan miðtaugakerfis og fengu a.m.k. einn skammt af larotrectinibi í júlí 2022 eða fyrr. Þessir sjúklingar þurftu að hafa fengið hefðbundna meðferð áður við viðkomandi æxlisgerð og sjúkdómsstigi eða hefðu þurft að gangast undir róttæka skurðaðgerð að mati rannsakanda (svo sem aflimun, brott nám hluta af andliti eða aðgerð sem veldur lömun), eða þá að ólíklegt var að þeir þyldu eða hlytu klínískt marktækan ávinning af þeirri hefðbundnu meðferð sem í boði var við langt gegnum sjúkdómi. Helstu mælieiningar hvað varðar verkunarniðurstöður voru heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR), sem voru ákvarðaðar af blindaðri óháðri matsnefnd (BIRC).

Að auki var 41 sjúklingur með frumkomin æxli í miðtaugakerfi og mælanlegan sjúkdóm í upphafi meðhöndlaður í rannsókn 2 („NAVIGATE“) og í rannsókn 3 („SCOUT“). Fjórutíu af 41 sjúklingi með frumkomið æxli í miðtaugakerfi höfðu fengið krabbameinsmeðferð áður (skurðaðgerð, geislameðferð og/eða fyrri altæka meðferð). Æxlissvörun var metin af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1.

Greining á *NTRK* genasamruna var framkvæmd á vefjasýnum með sameindaprófunaraðferðum: næstu kynslóð DNA raðgreininga (NGS, next generation sequencing) sem notuð var hjá 276 sjúklingum, kjarnsýrumögnun (PCR, polymerase chain reaction) sem notuð var hjá 14 sjúklingum, flúrljómun (FISH, fluorescence *in situ* hybridization) sem notuð var hjá 18 sjúklingum og öðrum greiningaraðferðum (raðgreiningu, Nanostring-aðferð, Sanger raðgreiningu eða litningaörflögugreiningu (chromosome microarray)) sem notaðar voru hjá 5 sjúklingum.

Tafla 5: Klínískar rannsóknir að baki verkunargreiningu hvað varðar föst frumkomin æxli í miðtaugakerfi.

Heiti rannsóknar, hönnun rannsóknar og sjúklingaþýði	Skammtur og lyfjaform	Tegundir æxla í verkunargreiningu	n
<p>Rannsókn 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opin 1. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með æxli með NTR-kínasa genasamruna • Fullorðnir sjúklingar (≥ 18 ára) með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	Skammtar allt að 200 mg tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Skjaldkirtill (n=4) Munnvatnskirtill (n=3) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=2) ^a Sarkmein í mjúkvef (n=2) Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=1) ^{b, c} Óþekkt frumæxli (n=1)	13
<p>Rannsókn 2 „NAVIGATE“ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjölpjódleg, opin 2. stigs rannsókn á mismunandi æxlum • Fullorðnir og börn ≥ 12 ára með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	100 mg tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Sarkmein í mjúkvef (n=27) Skjaldkirtill (n=25) ^b Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=24) ^{b, c} Munnvatnskirtill (n=22) Ristill (n=18) Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=15) Sortuæxli (n=8) ^b Bris (n=6) Brjóst, án seytingar (n=6) ^b Brjóst, með seytingu (n=4) Gallrásakrabbamein (n=4) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=3) ^a Blöðruhálskirtill (n=2) Botnlangi, ódæmigert krabbameinslíki í lungum, Sarkmein í beini, leghálsi, lifur ^c , skeifugörn, ytri hlust ^b , maga, vélinda, lungnakrabbamein af smáfrumugerð (SCLC) ^{b, d} , endaparmur, hóstarkirtill, óþekkt frumkomið krabbamein, þvagfærum, legi (hvert um sig n=1)	179
<p>Rannsókn 3 „SCOUT“ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjölpjódleg, opin 1/2. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á 2. stigs framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna, þ.m.t. staðbundið langt gengið trefjasarkmein hjá ungbörnum • Börn ≥ 1 mánaða til 21 árs gömul með langt gengið krabbamein eða með frumkomið æxli í miðtaugakerfi 	Skammtar allt að 100 mg/m ² tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Trefjasarkmein hjá ungbörnum (n=49) Sarkmein í mjúkvef (n=39) ^b Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=26) Meðfætt nýrnakirtilsarkmein (n=2) Sarkmein í beini (n=2) Skjaldkirtill (n=1) Sortuæxli (n=1) Brjóst, með seytingu (n=1)	121

Heildarfjöldi sjúklinga (n)*	313
------------------------------	-----

* felur í sér 272 sjúklinga með mat á æxlissvörun samkvæmt óháðri matsnefnd og 41 sjúkling með frumkomið æxli í miðtaugakerfi (þ.m.t. stjarnfrumnaæxli, hnoðatróðsæxli, taugakímsæxli, tróðæxli, tróð- og taugungaæxli, taugungaæxli og blönduð taugunga- og tróðæxli og frumstætt taugaþekjuæxli, óskilgreint) með mat rannsakanda á æxlissvörun

^a GIST: strómaæxli í meltingarvegi

^b meinvörp í heila komu fram hjá sumum sjúklingum með eftirfarandi tegundir æxla: lungu (NSCLC, SCLC), skjaldkirtill, sortuæxli, brjóstakrabbamein (sem er ekki seytandi), ytri hlust og sarkmein í mjúkvæf

^c NSCLC: lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

^d SCLC: lungnakrabbamein af smáfrumugerð

^e lifrarfrumkrabbamein

Upphafsupplýsingar varðandi heildarþýðið 272 sjúklinga með föst æxli með NTR-kínasa genasamruna eru sem hér segir: miðgildi aldurs 41 ár (bil 0-90 ár); 35% < 18 ára og 65% ≥ 18 ára; 57% hvítir og 49% karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (89%), 2 (9%) eða 3 (2%). Níutíu og tvö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Af þeim höfðu 72% áður fengið altæka meðferð eða að miðgildi 1 altæka meðferð áður. Tuttugu og sex prósent allra sjúklinganna höfðu ekki fengið altæka meðferð áður. Hjá sjúklingunum 272 voru algengustu gerðir æxla sarkmein í mjúkvæf (25%), trefjasarkmein hjá ungbörnum (18%), krabbamein í skjaldkirtli (11%), krabbamein í lungum (10%) og æxli í munnvatnskirtli (9%).

Upphafsupplýsingar varðandi sjúklingana 41 með frumkomið æxli í miðtaugakerfi og NTRK genasamruna samkvæmt mati rannsakanda voru sem hér segir: miðgildi aldurs 11 ár (bil 1-79 ár); 28 sjúklingar < 18 ára og 13 sjúklingar ≥ 18 ára, 28 sjúklingar hvítir og 20 sjúklingar karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (36 sjúklingar) eða 2 (4 sjúklingar). Fjörutíu sjúklingar (98%) höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 1 altæka meðferð áður.

Verkunarniðurstöður

Heildar verkunarniðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni, lengd svörunar og tíma fram að fyrstu svörun, í þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun (n=272) ásamt síðari viðbót sjúklinga með frumkomin æxli í miðtaugakerfi (n=41) þannig að úr varð heildarþýði (n=313), er að finna í töflu 6 og töflu 7.

Tafla 6: Heildar verkunarniðurstöður hvað varðar föst æxli með eða án frumkominna æxla í miðtaugakerfi

Verkunarbreyta	Greining hvað varðar föst æxli að frátöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=272) ^a	Greining hvað varðar föst æxli að meðtöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=313) ^{a, b}
Heildarsvörunartíðni (ORR) % (n) [95% CI]	67% (182) [61; 72]	61% (191) [55; 66]
Full svörun (CR)	23% (62)	20% (63)
Full meinafræðileg svörun ^c	5% (13)	4% (13)
Hlutasvörun (PR)	39% (107)	37% (115)
Tími fram að fyrstu svörun (miðgildi, mánuðir) [bil]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Lengd svörunar (miðgildi, mánuðir) [bil]	43,3 [0,0+; 65,4+]	41,5 [0,0+; 65,4+]
% að lengd sem nam ≥ 12 mánuðum	80%	79%
% að lengd sem nam ≥ 24 mánuðum	66%	64%
% að lengd sem nam ≥ 36 mánuðum	54%	52%

+ gefur til kynna að ferli sé ekki lokið;

^a Greining óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir föst æxli nema frumkomið æxli í miðtaugakerfi (272 sjúklingar).

^b Mat rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1 fyrir frumkomið æxli í miðtaugakerfi (41 sjúklingur).

^c Full meinafræðileg svörun var full svörun sem náðist hjá sjúklingum sem fengu meðferð með larotrectinibi og gengust síðan undir brottám með skurðaðgerð, sem voru lausir við lífvænlegar æxlisfrumur og sýndu neikvæða jaðra (negative

margins) við meinafræðilegt mat að lokinni skurðaðgerð. Besta svörun fyrir skurðaðgerð hjá þessum sjúklingum var endurflokkuð sem full meinafræðileg svörun að lokinni skurðaðgerð, samkvæmt RECIST v.1.1 viðmiðum.

Tafla 7: Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar eftir tegund æxlis*

Tegund æxlis	Sjúklingar (n=313)	Heildarsvörunar tíðni ^a		Lengd svörunar			
		%	95% CI	mánuðir			Bil (mánuðir)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkmein í mjúkvæf	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Trefjasarkmein hjá ungbörnum	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Frumkomið æxli í miðtaugakerfi	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Skjaldkirtill	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Lungu	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Munnvatnskirtill	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Ristill	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Brjóst	11						
Ekki seytandi ^c	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Seytandi ^b	5	80%	28%, 99%	75%	75%	EN	11,1+, 31,5
Sortuæxli	9	44%	14%, 79%	50%	EN	EN	1,9+, 23,2+
Bris	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Strómaæxli í meltingarvegi	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarkmein í beini	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Meðfætt nýrnakirtilsarkmein	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

EN: ekki náð

* engar upplýsingar liggja fyrir um eftirfarandi tegundir æxla: gallrásakrabbamein (n=4); blöðruhálskirtill, óþekkt frumkomið krabbamein (hvert um sig n=2); botnlangi, legháls, lifur, skeifugörn, ytri hlust, magi, vélinda, endaparmur, hóstarkirtill, þvafæri, leg (hvert um sig n=1)

+ gefur til kynna að svörun sé enn til staðar

^a metið með greiningu óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir allar æxlisgerðir nema sjúklinga með frumkomið æxli í miðtaugakerfi sem voru metnir af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1

^b 3 með fulla svörun, 1 með svörun að hluta til

^c 1 með fulla svörun, 2 með svörun að hluta til

Vegna þess hversu krabbamein með TRK genasamruna er sjaldgæft voru margar gerðir æxla rannsakaðar hjá sjúklingum með takmörkuðum fjölda sjúklinga hvað varðar tilteknar gerðir æxla, sem veldur óvissu í mati á heildarsvörunartíðni fyrir hverja æxlisgerð. Hugsanlegt er að heildarsvörunartíðni í heildarþýðinu endurspegli ekki þá svörun sem búist er við fyrir tilteknar gerðir æxla.

Hjá undirhópi fullorðinna (n=178) var heildarsvörunartíðni 58%. Hjá undirhópi barna (n=94) var heildarsvörunartíðni 84%.

Hjá 238 sjúklingum með fjölbreytta sameindagerð fyrir meðferð með larotrectinibi var heildarsvörunartíðni hjá 128 sjúklingum með aðrar breytingar á erfðaeftni auk *NTRK* genasamruna 52%, og hjá 110 sjúklingum án annarra breytinga á erfðaeftni var heildarsvörunartíðni 76%.

Heildarþýði sem lagt var til grundvallar frumgreiningu

Í heildarþýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu voru 272 sjúklingar og voru engir þeirra með frumkomin æxli í miðtaugakerfi. Miðgildi meðferðartíma áður en sjúkdómur versnaði var 19,6 mánuðir (á bilinu: 0,10 til 75,2 mánuðir), samkvæmt gagnasniði í júlí 2022. Fimmtíu og sjö prósent sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 12 mánuði eða meira, 34% höfðu fengið VITRAKVI í

24 mánuði eða meira og 21% sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 36 mánuði eða meira, og eftirfylgni var enn í gangi þegar greiningin fór fram.

Þegar greiningin fór fram var miðgildi lengdar svörunar 43,3 mánuðir (á bilinu: 0,0+ til 65,4+) og metið var að 80% [95% CI: 74, 86] svörunar væri viðhaldið í 12 mánuði eða meira, 66% [95% CI: 58, 74] svörunar væri viðhaldið í 24 mánuði eða lengur og 51% [95% CI: 42, 60] svörunar væri viðhaldið í 36 mánuði eða meira. Áttatíu og sex prósent (86%) [95% CI: 82, 90] sjúklinga sem fengu meðferð voru á lífi einu ári eftir upphaf meðferðarinnar, 77% [95% CI: 72, 82] tveimur árum eftir upphaf meðferðarinnar og 72% [95% CI: 66, 78] þremur árum eftir upphaf meðferðarinnar, en miðgildi heildarlifunar var ekki náð. Miðgildi lifunar án versnunar var 30,8 mánuðir þegar greiningin fór fram og tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms var 65% [95% CI: 59, 71] eftir 1 ár, 56% [95% CI: 49, 62] eftir 2 ár og 43% [95% CI: 36, 50] eftir 3 ár.

Miðgildi breytingar á stærð æxlis í samarlögðu þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu var minnkun sem nam 79%.

Sjúklingar með frumkomið æxli í miðtaugakerfi

Við lok gagnasöfnunar kom staðfest svörun fram hjá 9 sjúklingum (22%) af 41 sjúklingi sem var með frumkomið æxli í miðtaugakerfi, en 1 af sjúklingunum 41 (2%) sýndi fulla svörun og 8 sjúklingar (20%) sýndu svörun að hluta til. Til viðbótar voru 20 sjúklingar (49%) með stöðugan sjúkdóm. Tólf sjúklingar (29%) voru með versnandi sjúkdóm. Við lok gagnasöfnunar hafði tími sem meðferðin stóð yfir varað í 1,7 til 50,9 mánuði og var meðferð enn í gangi hjá 13 af 41 sjúklingi, en einn þessara sjúklinga fékk meðferð eftir að sjúkdómur versnaði.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu VITRAKVI hylki náðust hágildi (C_{max}) larotrectinibs í blóðvökva u.þ.b. 1 klst. eftir skömmtun. Helmingunartíminn ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 3 klst., jafnvægi er náð innan 8 daga og altæk uppsöfnun er 1,6-föld. Við ráðlagðan skammt 100 mg tvisvar á dag reyndist hreint meðaltal (\pm staðalfrávik) C_{max} við jafnvægi hjá fullorðnum vera 914 ± 445 ng/ml og daglegt AUC hjá fullorðnum 5410 ± 3813 ng*klst./ml. *In vitro* rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hvorki hvarfefni fyrir OATP1B1 né OATP1B3.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP efna.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki flutningsefnunum BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara flutningsefna.

Frásög

VITRAKVI fæst sem hylki og mixtúra, lausn.

Heildaraðgengi larotrectinibs var að meðaltali 34% (bil: 32% til 37%) eftir stakan 100 mg skammt til inntöku. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum var AUC gildi larotrectinibs í formi mixtúru, lausnar svipað og hvað varðar hylki, en C_{max} gildi var 36% hærra við notkun mixtúru, lausnar.

C_{max} gildi larotrectinibs lækkaði um u.þ.b. 35% og engin áhrif komu fram á AUC gildi hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu VITRAKVI að lokinni fituríkri og hitaeningaríkri máltíð samanborið við C_{max} og AUC gildi eftir að fastað var yfir nótt.

Áhrif efna sem hækka sýrustig í meltingarvegi á larotrectinib

Leysni larotrectinibs er háð sýrustigi. *In vitro* rannsóknir sýna að í vökvarymi sem samræmist meltingarvegi leysist larotrectinib fyllilega upp á því bili sýrustigs sem fyrir er í meltingarvegi. Því er ólíklegt að larotrectinib verði fyrir áhrifum af efnum sem hafa áhrif á sýrustig.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál larotrectinibs hjá heilbrigðum einstaklingum var 48 l eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku. Binding larotrectinibs við prótein í blóðvökva manna *in vitro* var u.þ.b. 70% og óháð lyfjapéttni. Péttnihlutfall í blóði miðað við blóðvökva var u.þ.b. 0,9.

Umbrot

Larotrectinib umbrotnaði að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 *in vitro*. Eftir inntöku staks 100 mg skammts af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru óbreytt larotrectinib (19%) og O-glúkúróníð sem myndaðist eftir tap á hýdroxýpýrrólíðin-þvagefnishlutanum (26%) helstu hlutar geislavirka lyfsins í blóðrás.

Brotthvarf

Helmingunartími larotrectinibs í blóðvökva hjá krabbameinssjúklingum sem fengu 100 mg af VITRAKVI tvisvar á dag var u.þ.b. 3 klst. Meðaltal úthreinsunar (CL) larotrectinibs var u.þ.b. 34 l/klst. eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af VITRAKVI.

Útskilnaður

Eftir inntöku 100 mg af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum komu 58% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 39% komu fram í þvagi og þegar örsporefni var gefið í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af larotrectinibi komu 35% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 53% komu fram í þvagi. Sá hluti sem skildist út sem óbreytt lyf í þvagi var 29% eftir að örsporefni var gefið í bláæð, sem gaf til kynna að beinn útskilnaður um nýru væri 29% af heildarúthreinsun.

Línulegt/ólínulegt samband

Flatarmál undir blóðvökvaþéttni-tíma ferlinum (AUC) og hámarksþéttni í blóðvökva (C_{max}) hjá larotrectinibi eftir stakan skammt hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru í réttu hlutfalli við skammta allt að 400 mg og örlítið hærri en í réttu hlutfalli við skammta sem voru 600 til 900 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning (C_{max} og AUC) hjá börnum við ráðlagðan skammt, 100 mg/m² að hámarki 100 mg tvisvar á dag, meiri en hjá fullorðnum (≥18 ára) sem fengu 100 mg tvisvar á dag (sjá töflu 8).

Gögn um útsetningu við ráðlagða skammta hjá litlum börnum (1 mánaðar til <2 ára) eru takmörkuð (n=40).

Tafla 8: Útsetning (C_{max} og AUC á degi 1^a) hjá sjúklingum eftir aldurshópum við ráðlagða skammta sem námu 100 mg/m², að hámarki 100 mg tvisvar á dag

Aldurshópur	n=348 ^b	Margfeldi miðað við sjúklinga ≥ 18 ára ^c	
		C_{max}	AUC ^a
1 til <3 mánaða	9	4,2	4,5
3 til <6 mánaða	4	2,6	2,5
6 til <12 mánaða	18	2,5	1,9
1 til <2 ára	9	2,0	1,4
2 til <6 ára	31	2,0	1,4
6 til <12 ára	26	1,5	1,2
12 til <18 ára	27	1,2	1,0
≥ 18 ára	224	1,0	1,0

^a flatarmál undir blóðvökvapéttni-tíma ferlinum fyrir 24 klst á degi 1

^b fjöldi sjúklinga eftir lok gagnasöfnunar 26. nóvember 2020

^c margfeldi er hlutfall gilda fyrir viðkomandi aldurshóp og gilda fyrir sjúklinga ≥ 18 ára. Margfeldið 1 þýðir að enginn munur er á útsetningu.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða. Upplýsingar um lyfjahvörf liggja aðeins fyrir hjá 2 sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með vægt (Child-Pugh A), í meðallagi (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun AUC_{0-inf} gildis fyrir larotrectinib hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi, sem var 1,3; 2 og 3,2-föld í þessari röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. C_{max} gildi reyndist hækka örlítið, eða 1,1; 1,1 og 1,5-falt í þessari röð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu skilun og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun C_{max} gildis um 1,25 og hækkun AUC_{0-inf} var 1,46 föld fyrir larotrectinib hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Kyn virtist ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf larotrectinibs. Ekki lágu fyrir nægilega miklar upplýsingar til þess að hægt væri að rannsaka hugsanleg áhrif kynþátta á altæka útsetningu fyrir larotrectinibi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Altækar eiturverkanir

Altækar eiturverkanir voru metnar í rannsóknum þar sem lyfið var gefið daglega til inntöku í allt að 3 mánuði hjá rottum og öpum. Vefjaskemmdir á húð sem urðu til þess að minnka þurfti skammta komu aðeins fram hjá rottum og voru meginástæða dauðsfalla og veikinda. Vefjaskemmdir á húð komu ekki fram hjá öpum.

Klínísk einkenni eiturverkunar í meltingarfærum ollu því að minnka þurfti skammta hjá öpum. Hjá rottum varð vart við svæsnar eiturverkanir (STD10) við skammta sem samsvöruðu 1 til 2 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Ekki varð vart við marktækar altækar

eiturverkanir hjá öpum við skammta sem samsvöruðu > 10 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Eiturverkanir hjá fósturum/vanskapandi áhrif

Larotrectinib olli ekki vanskapandi áhrifum eða eiturverkunum hjá fósturum þegar það var gefið daglega meðan á líffæramyndun stóð hjá ungasfullum rottum og kaninum í skömmtum sem ollu eiturverkunum á móður, þ.e. sem jafngildir 32 sinnum (rottur) og 16 sinnum (kanínur) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Larotrectinib berst gegnum fylgju hjá báðum dýrategundum.

Eiturverkanir á æxlun

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á fjjósemi með larotrectinibi. Í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum hafði larotrectinib engin vefjafræðileg áhrif á æxlunarfæri hjá karlkyns rottum og öpum við stærstu skammta sem prófaðir voru, sem samsvöruðu u.þ.b. 7 sinnum (karlkyns rottur) og 10 sinnum (karlkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Auk þess hafði larotrectinib engin áhrif á sæðismyndun hjá rottum.

Í 1 mánaðar rannsókn á rottum með endurteknum skammti varð vart við færri gulbú, aukna tíðni gangmálahlés og léttara leg ásamt rýrnun legs og reyndust þessi áhrif vera afturkræf. Ekki varð vart við nein áhrif á æxlunarfæri kvendýra í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum á rottum og öpum við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 3 sinnum (kvenkyns rottur) og 17 sinnum (kvenkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Larotrectinib var gefið ungunum rottum frá degi 7 til 70 eftir fæðingu. Dánartíðni fyrir afvenslun (fyrir dag 21 eftir fæðingu) kom fram við háa skammta sem samsvöruðu 2,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Áhrif á vöxt og taugakerfi komu fram við skammta sem samsvöruðu 0,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Hjá karlkyns og kvenkyns ungunum dró úr aukningu á líkamsþyngd fyrir afvenslun, eftir afvenslun kom fram aukning á líkamsþyngd hjá kvenkyns ungunum við lok útsetningar en hjá karlkyns ungunum dró úr þyngdaraukningu eftir afvenslun sem gekk ekki til baka. Vaxtarskerðingin hjá karlkyns ungunum tengdist seinkuðum kynþroska. Áhrif á taugakerfi (þ.e. breyting á virkni afturfóta og líklega lenging á lokun augnloka) gengu til baka að hluta til. Einnig hefur verið greint frá lækkun á þungunartíðni þrátt fyrir hefðbundna mökun við notkun stórra skammta.

Eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með larotrectinibi. Larotrectinib olli ekki stökkbreytingum í prófi á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (Ames prófi) eða í *in vitro* prófi með framköllun stökkbreytinga hjá spendýrum. Larotrectinib reyndist neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófi á músunum við stærsta skammt sem þoldist sem nam 500 mg/kg.

Lyfjafræðilegt öryggi

Lyfjafræðilegt öryggi larotrectinibs var metið í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum þar sem metin voru áhrif á hjarta og æðar, miðtaugakerfi, öndunarfæri og meltingarfæri hjá ýmsum dýrategundum. Larotrectinib hafði engar aukaverkanir á blóðaflfræðilegar breytur eða bil á hjartalínuriti hjá öpum sem voru mældir, við útsetningu (C_{max}) sem var u.þ.b. 6-föld meðferðarútsetning hjá mönnum. Larotrectinib sýndi engar taugaatferlislegar niðurstöður hjá fullvöxnum dýrum (rottum, músunum, krabbaloðöpum) við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 7 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum. Larotrectinib hafði engin áhrif á öndun hjá rottum; við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 8 sinnum meðferðarútsetning hjá mönnum. Hjá rottum olli larotrectinib hraðari flutningi um þarma og aukningu magasafa og -sýru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylki

Gelatín

Títantvíoxíð (E 171)

Prentblek

Skellakk, hvíttað vaxlaust

Indígókarmin állakk (E 132)

Títantvíoxíð (E 171)

Própýlenglýkól (E 1520)

Dímetíkón 1000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) glös með pólýprópýlen (PP) skrufloki með barnalæsingu og hitainnsigliðu pólýetýlen (PE) lagi.

Hver askja inniheldur eitt glas með 56 hörðum hylkjum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG

51368 Leverkusen

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 295 mg af súkrósa, 22 mg af sorbitóli, 1,2 mg af própýlenglýkóli og 0,2 mg af metýl parahýdroxýbensóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær gul eða appelsínugul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VITRAKVI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með föst æxli sem sýna NTR-kínasa (NTRK, Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) genasamruna,

- þar sem sjúkdómurinn er staðbundið langt genginn, með meinvörpum eða brotnám hluta líffæris með skurðaðgerð myndi líklega vera heilsu sjúklings verulega hættulegt, og
- þar sem engin viðunandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4. og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með VITRAKVI skal hafin af lækni sem hefur reynslu af því að veita krabbameinsmeðferð.

Staðfesta skal NTR-kínasa genasamruna í æxlissýni með gilduðu prófi áður en meðferð með VITRAKVI er hafin.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 100 mg af larotrectinibi tvisvar á dag, fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturvekanir verða óviðunandi.

Börn

Skömmun handa börnum er byggð á líkamsyfirborði. Ráðlagður skammtur handa börnum er 100 mg/m² af larotrectinibi tvisvar á dag eða sem nemur að hámarki 100 mg í hverjum skammti fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturvekanir verða óviðunandi.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka tvo skammta samtímis til þess að bæta upp fyrir skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar skulu taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn er tekinn á hann ekki að taka annan skammt þrátt fyrir uppköstin.

Skammtabreyting

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 2 er hugsanlega viðeigandi að halda áfram skömmtun en náíð eftirlit er nauðsynlegt svo tryggja megi að eitruverkanir verði ekki meiri.

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 3 eða 4 sem ekki vísa til óeðlilegra niðurstaðna á lifrarprófi:

- Gera skal hlé á notkun VITRAKVI þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi eða stigi 1. Ef aukaverkun gengur til baka innan 4 vikna skal hefja meðferð með lækkuðum skammti í samræmi við næstu skammtabreytingu.
- Hætta skal notkun VITRAKVI varanlega ef aukaverkun gengur ekki til baka innan 4 vikna.

Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana

Skammtabreyting	Fullorðnir og börn með líkamsyfirborð sem nemur a.m.k. 1,0 m ²	Börn með líkamsyfirborð sem nemur innan við 1,0 m ²
Fyrsta	75 mg tvisvar á dag	75 mg/m ² tvisvar á dag
Önnur	50 mg tvisvar á dag	50 mg/m ² tvisvar á dag
Þriðja	100 mg einu sinni á dag	25 mg/m ² tvisvar á dag ^a

^a Börn sem fá 25 mg/m² tvisvar á dag eiga að fá þennan skammt áfram, jafnvel þótt líkamsyfirborð þeirra verði meira en 1,0 m² meðan á meðferðinni stendur. Hámarksskammtur á að vera 25 mg/m² tvisvar á dag við þriðju skammtabreytingu.

Hætta skal notkun VITRAKVI til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki VITRAKVI eftir þrjár skammtabreytingar.

Ráðlagðar skammtabreytingar ef um er að ræða óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi meðan á meðferð með VITRAKVI stendur er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar og stjórnun meðferðar með VITRAKVI vegna óeðlilegra lifrarprófa

Rannsóknarbreytur	Ráðlagðar aðgerðir
ALAT og/eða ASAT stig 2 ($> 3x$ ULN og $\leq 5x$ ULN)	<ul style="list-style-type: none"> - Framkvæma skal reglulegt mat á rannsóknarniðurstöðum eftir að eiturverkun af stigi 2 kom fram, þar til eiturverkunin gengur til baka svo unnt sé að ákveða hvort nauðsynlegt sé að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta.
ALAT og/eða ASAT stig 3 ($> 5x$ ULN og $\leq 20x$ ULN) eða ALAT og/eða ASAT stig 4 ($> 20x$ ULN), með gallrauða $< 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkunin gengur ekki til baka. - Hefja skal meðferð að nýju við næstu skammtabreytingu ef aukaverkanirnar ganga til baka. Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef ALAT og/eða ASAT hækkun af stigi 4 kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.
ALAT og/eða ASAT stig $\geq 3x$ ULN með gallrauða $\geq 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð og fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. - Íhuga skal að hætta meðferð til frambúðar. - Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Sé meðferðin hafin að nýju skal byrja á minni skammti. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þegar meðferð er hafin að nýju. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkun kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.

ALAT Alanín amínótransferasi
ASAT Aspartat amínótransferasi
ULN eðlileg efri mörk

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Minna skal upphafsskammt VITRAKVI um 50% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta (Child-Pugh B) eða verulega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Ef samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli er nauðsynleg, skal minnka skammtinn af VITRAKVI um 50%. Eftir að notkun hemilsins hefur verið hætt á tímabili sem samsvarar 3 til 5 földum helmingunartíma brotthvarfs skal hefja skömmtun VITRAKVI á ný með sama skammti og tekinn var áður en notkun CYP3A4 hemilsins var hafin (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

VITRAKVI er til inntöku.

VITRAKVI fæst sem hylki eða mixtúra, lausn með jafngilt aðgengi um munn og nota má lyfjaformin jöfnum höndum.

Gefa skal mixtúru, lausn til inntöku um munn með munngjafarsprautu sem er 1 ml eða 5 ml að rúmmáli með því að nota sondu um nef (nasogastric tube).

- Fyrir skammta minni en 1 ml skal nota 1 ml munngjafarsprautu. Reiknað skammtarúmmál skal námunndað að næsta 0,1 ml.
- Fyrir skammta sem eru 1 ml og stærri skal nota 5 ml munngjafarsprautu. Reikna skal skammtarúmmálið að næsta 0,2 ml.
- Ekki skal blanda VITRAKVI við næringarblöndur ef það er gefið í gegnum sondu. Það gæti valdið stíflu í slöngum.
- Notkunarleiðbeiningar fyrir munngjafarsprautur og sondur er að finna í kafla 6.6.

Mixtúru, lausn má taka með eða án matar en ekki skal taka hana ásamt greipaldini eða greipaldinsafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun á mismunandi æxlisgerðir

Sýnt hefur verið fram á ávinning af notkun VITRAKVI í rannsóknum þar sem allir þátttakendur fengu sömu meðferð og tóku til tiltölulega lítils úrtaks sjúklunga með æxli sem sýna *NTRK* genasamruna. Sýnt hefur verið fram á hagstæð áhrif VITRAKVI á grundvelli heildarsvörunartíðni og svörunarlengdar í takmörkuðum fjölda æxlisgerða. Umfang áhrifanna getur verið mismikið eftir æxlisgerðum og eftir samhliða breytingum á erfðaeftni (sjá kafla 5.1). Af þessum ástæðum á eingöngu að nota VITRAKVI ef ekki eru tiltæk nein meðferðarúrræði sem sýnt hefur verið fram á að veiti klínískan ávinning, eða ef slík meðferðarúrræði hafa verið tæmd (þ.e. engin fullnægjandi meðferðarúrræði eru tiltæk).

Taugaviðbrögð

Tilkynnt var um taugaviðbrögð á borð við sundl, röskun á göngulagi og náladofa hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum komu taugaviðbrögð fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar. Íhuga skal að gera hlé á, minnka eða hætta skömmtun VITRAKVI, eftir því hversu alvarleg og þrálát einkennin eru (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á lifur

Óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi, þ.m.t. hækkun á ALAT, ASAT, alkalískum fosfatasa (ALP) og gallrauða hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum kom hækkun ALAT og ASAT fram innan fyrstu 3 mánaða frá upphafi meðferðarinnar. Tilkynnt hefur verið um tilvik eiturverkana á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með hækkun á transamínasa í lifur skal gera hlé á notkun, breyta skammtinum eða hætta notkun VITRAKVI til frambúðar eftir því hversu alvarlegt ástandið er (sjá kafla 4.2).

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða áður en fyrsti skammturinn er gefinn, síðan á 2 vikna fresti á fyrsta mánuði meðferðar, mánaðarlega á næstu 6 mánuðum meðferðar og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Prófa skal sjúklinga sem eru með hækkun á transamínasa oftar (sjá kafla 4.2).

Gjöf samhliða CYP3A4/P-gp virkjum

Forðast á að gefa öfluga eða miðlungi öfluga CYP3A4/P-gp virkja samhliða VITRAKVI vegna hættu á minnkaðri útsetningu (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þungaður að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn (sjá kafla 4.6).

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni

Súkrósi: getur skemmt tennur. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Sorbitól: Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn lyfið.

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Própýlenglýkól: Notkun samhliða einhverjum hvarfefnum alkóhóldehýdrógenasa eins og etanóls getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá nýburum.

Parahýdroxybensóat: Getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á larotrectinib

Áhrif CYP3A, P-gp og BCRP hemla á larotrectinib

Larotrectinib er hvarfefni sýtókróms P450 (CYP) 3A, P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum, P-gp og BCRP hemlum (t.d. atazanavíri, klaritrómýsíní, indinavíri, itrakónasólí, ketókónasólí, nefasódoni, nelfinavíri, ritonavíri, sakínavíri, telitrómýsíní, tróleandomýsíní, vorikónasólí eða greipaldinsafa) kann að auka þéttni larotrectinibs í blóðvökva (sjá kafla 4.2).

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 200 mg af itrakónasólí (öflugum CYP3A hemli og P-gp og BCRP hemli) einu sinni á dag í 7 daga auki C_{max} gildi larotrectinibs 2,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 4,3-falt.

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og staks 600 mg skammts af rifampicíní (P-gp og BCRP hemli) auki C_{max} gildi larotrectinibs 1,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 1,7-falt.

Áhrif CYP3A og P-gp virkja á larotrectinib

Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A virkjum og öflugum P-gp virkjum (t.d. karbamasepíní, fenóbarbítali, fenýtóíní, rifabútíní, rifampicíní eða jóhannesarjurt) kann að minnka þéttni larotrectinibs í blóðvökva og ber að forðast (sjá kafla 4.4).

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 600 mg af rifampicíní (öflugum CYP3A og P-gp hemli) einu sinni á dag í 11 daga minnki C_{max} gildi larotrectinibs um 71% og AUC gildi larotrectinibs um 81%. Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif miðlungi öflugra virkja, en gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir larotrectinibi.

Áhrif larotrectinibs á önnur efni

Áhrif larotrectinibs á CYP3A hvarfefni

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf með VITRAKVI (100 mg tvisvar á dag í 10 daga) auki C_{max} og AUC gildi míasólams eftir inntöku 1,7-falt samanborið við míasólam eitt og sér, sem gefur til kynna að larotrectinib sé vægur hemill CYP3A. Gæta skal varúðar við samhliða notkun CYP3A hvarfefna með þröngt meðferðarbil (t.d. alfentaníls, síklósporíns, tvíhýdróergotamíns, ergotamíns, fentanýls, pímosíðs, kínídíns, sírólímus eða takrólímus) hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI. Ef samhliða gjöf þessara CYP3A hvarfefna sem eru með þröngt meðferðarbil telst nauðsynleg hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI getur þurft að minnka skammta CYP3A hvarfefna vegna aukaverkana.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni CYP2B6

In vitro rannsóknir gefa til kynna að larotrectinib virkji CYP2B6 en virkji ekki CYP1A2. Samhliða gjöf larotrectinibs með CYP2B6 hvarfefnum (t.d. búprópíóni, efavírenzi) kann að draga úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni annarra flutningsefna

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hemill á virkni OATP1B1. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir til að rannsaka milliverkanir við hvarfefni OATP1B1. Því er ekki hægt að útiloka að samhliða gjöf larotrectinibs með OATP1B1 hvarfefnum (t.d. valsartan, statín) geti aukið útsetningu þeirra.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni ensíma sem stjórnast af þegnan X viðtaka (PXR)

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé vægur virkir ensíma sem stjórnast af PXR (t.d. CYP2C-ensím fjölskyldunnar og UGT). Samhliða gjöf larotrectinibs og hvarfefna fyrir CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 (t.d. repagliníðs, warfaríns, tolbutamíðs eða ómeprazóls) gæti dregið úr útsetningu fyrir þessum lyfjum.

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Byggt á verkunarhættinum er ekki hægt að útiloka hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur þegar larotrectinib er gefið á meðgöngu. Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð er hafin með VITRAKVI.

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þunguðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn. Þar sem ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þunguðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun larotrectinibs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eitrunar á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun VITRAKVI á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort larotrectinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með VITRAKVI stendur og í 3 daga eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif larotrectinibs á frjósemi. Ekki varð vart við nein marktæk áhrif á frjósemi í rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VITRAKVI hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib hefur verið tilkynnt um sundl og þreytu, einkum á stigum 1 og 2, á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Þetta kann að hafa áhrif á getu til að aka og nota vélar á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að aka hvorki né nota vélar þar til þeir eru nokkuð vissir um að meðferð með VITRAKVI valdi ekki aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir af VITRAKVI ($\geq 20\%$) taldar upp samkvæmt lækkandi tíðni voru ALAT hækkun (33%), ASAT hækkun (31%), uppköst (28%), blóðleysi (27%), hægðatregða (27%), niðurgangur (25%), ógleði (23%), þreyta (22%) og sundl (20%).

Flestar aukaverkanirnar voru af stigi 2 eða 3. Stig 4 var hæsta stig sem tilkynnt var um varðandi aukaverkanirnar fækkun daufkyrninga (2%), ALAT hækkun, ASAT hækkun, fækkun hvítfrumna, fækkun blóðflagna, máttleysi í vöðvum og hækkað gildi alkalísks fosfatasa (hver um sig $< 1\%$). Hæsta stig sem tilkynnt var varðandi aukaverkanirnar blóðleysi (7%), þyngdaraukningu (4%), niðurgangur (3%), röskun á göngulagi (1%) og þreytu, sundl, náladofa, ógleði, vöðvaverki og uppköst var stig 3 (hver um sig $< 1\%$).

Hætta þurfti notkun VITRAKVI varanlega vegna meðferðartengdra aukaverkana hjá 2% sjúklinga (2 tilvik fækkunar daufkyrninga, 1 tilvik hvert af ALAT hækkun, ASAT hækkun, röskun á göngulagi, ógleði, máttleysi í vöðvum, þreytu og ógleði). Flestar aukaverkanir sem leiddu til minnkunar skammta áttu sér stað á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi VITRAKVI var metið hjá 335 sjúklingum með krabbamein með samruna í TRK í einni af þremur klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi, rannsóknum 1, 2 („NAVIGATE“) og 3 („SCOUT“) og eftir markaðssetningu. Öryggisþýðið samanstóð af sjúklingum sem voru að miðgildi 39,0 ára (á bilinu: 0,1; 90) og voru 37% sjúklinganna börn. Miðgildi þess tíma sem meðferðin stóð hjá heildaröryggisþýðinu ($n=335$) var 14,5 mánuðir (á bilinu: 0,0; 75,2).

Þær lyfjaaukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI ($n=335$) koma fram í töflu 3 og töflu 4.

Aukaverkanir eru skráðar eftir líffæraflokkum.

Tíðniflokkar eru skilgreindir með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (heildaröryggisþýði, n=335) og eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Öll stig	Stig 3 og 4
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvíttra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)	
	Algengar	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) ^a
	Sjaldgæfar		Fækkun hvíttra blóðfrumna (hvítfrumnafæð) ^{a,b} Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) ^a
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl	
	Algengar	Röskun á göngulagi Náladofi	Röskun á göngulagi
	Sjaldgæfar		Sundl Náladofi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	
	Algengar	Bragðtruflun ^c	Niðurgangur
	Sjaldgæfar		Uppköst Ógleði
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Lifrarskaði ^d	Lifrarskaði ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir	
	Algengar	Máttleysi í vöðvum	
	Sjaldgæfar		Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum ^{a,b}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	
	Sjaldgæfar		Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) Hækkun aspartat amínótransferasa (ASAT) Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)	
	Algengar	Hækkun alkalínfosfatasa í blóði	Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) ^a Hækkun aspartat amínótransferasa (ASAT) ^a Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)
	Sjaldgæfar		Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði ^{a,b}

^a tilkynnt var um aukaverkanir á stigi 4

^b tíðni á hverju stigi var lægri en < 1%

^c aukaverkunin „bragðtruflun“ tekur til kjörhugtakanna „bragðtruflun“ og „röskun á bragðskyni“

^d tekur til tilvika með ALAT/ASAT ≥ 3x ULN og gallrauða ≥ 2x ULN

Tafla 4: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (n=124); öll alvarleikastig

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Ungbörn og smábörn (n=42) ^a	Börn (n=59) ^b	Unglingar (n=23) ^c	Sjúklingar á barnsaldri (n=124)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
	Algengar		Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	
Taugakerfi	Mjög algengar			Sundl	
	Algengar	Sundl	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi	Náladofi Röskun á göngulagi	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur
	Algengar		Bragðtruflanir		Bragðtruflanir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar		Vöðvaverkir	Vöðvaverkir	
	Algengar		Máttleysi í vöðvum	Máttleysi í vöðvum	Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum
Almennar aukaverkanir og auka-verkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	Þreyta	Þreyta	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði
	Algengar		Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	

^a Ungbörn/smábörn (28 daga til 23 mánaða): Tilkynnt var um 5 tilvik 4. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæðar) og 2 tilvik hækkunar alkalísks fosfatasa í blóði. Af 3. stigi voru 12 tilvik fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 3 tilvik blóðleysis, hækkunar ALAT og aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), 2 tilvik hækkaðs gildis alkalísks fosfatasa í blóði, niðurgangs og uppkasta og 1 tilvik ASAT hækkunar.

^b Börn (2 til 11 ára): Tilkynnt var um 1 tilvik 4. stigs fækkunar hvítfrumna. Tilkynnt var um 6 tilvik 3. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 2 tilvik blóðleysis og niðurgangs og 1 tilvik hækkunar ALAT, hækkunar ASAT, röskunar á göngulagi, uppkasta, aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), náladofa og vöðvaverkja.

^c Unglingar (12 til <18 ára): Ekki var tilkynnt um neinar 4. stigs aukaverkanir. Tilkynnt var um 3. stigs aukaverkanir sem var 1 tilvik þreytu, röskunar á göngulagi og máttleysis í vöðvum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taugaviðbrögð

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig aukaverkana á taugar vera stig 3 eða 4 sem kom fram hjá 10 (3%) sjúklingum og var röskun á göngulagi (4 sjúklingar, 1%), sundl (3 sjúklingar, < 1%) og náladofi (3 sjúklingar, < 1%). Heildarnýgengi var 20% fyrir sundl, 7% fyrir náladofa og 5% fyrir röskun á göngulagi. Taugaviðbrögð sem leiddu til þess að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun voru m.a. sundl (< 1%) og náladofi (< 1%). Einn sjúklingur hætti meðferð til frambúðar vegna röskunar á göngulagi af stigi 3. Í öllum tilvikum nema einu var unnt að halda skömmtun áfram með minni skammti og/eða breyttri meðferðaráætlun hjá sjúklingum með vísbendingar um æxliseyðandi virkni sem þurftu á skammtaminnkun að halda (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á lifur

Frávik á lifrarprófum, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu VITRAKVI.

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig hækkunar transamínasa vera ALAT hækkun hjá 6 sjúklingum (2%) og ASAT hækkun hjá 3 sjúklingum (1%) af stigi 4. ALAT hækkun af stigi 3 var hjá 17 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun af stigi 3 hjá 16 sjúklingum (5%). Flestar hækkunir af stigi 3 voru skammvinnar, komu fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og náðu stigi 1 í mánuði 3-4. ALAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 34 sjúklingum (10%) og ASAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 32 sjúklingum (10%), og ALAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 157 (47%) sjúklingum og ASAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 158 sjúklingum (47%).

ALAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 13 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 12 sjúklingum (5%) (sjá kafla 4.4). Einn sjúklingur hætti meðferð varanlega vegna ALAT og ASAT hækkana af stigi 3-4.

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum. Í sumum tilvikum var gert hlé á skömmtun VITRAKVI og meðferð hafin á ný með minnkuðum skammti, en í öðrum tilvikum var notkun hætt til frambúðar (sjá kafla 4.4).

Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn

Af þeim 335 sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI voru 124 sjúklingar (37%) á aldrinum frá fæðingu til < 18 ára (n=13 frá fæðingu til < 3 mánaða, n=4 \geq 3 mánaða til < 6 mánaða, n=17 \geq 6 mánaða til < 12 mánaða, n=8 \geq 12 mánaða til < 2 ára, n=27 \geq 2 ára til < 6 ára, n=32 \geq 6 ára til < 12 ára, n=23 \geq 12 ára til < 18 ára). Flestar aukaverkanir voru af alvarleikastigi 1 eða 2 (sjá töflu 3) og gengu til baka án þess að breyta þyrfti skömmtun eða hætta notkun VITRAKVI. Aukaverkanir af alvarleikastigi 3 eða 4 voru yfirleitt algengari hjá sjúklingum < 6 ára að aldri. Tilkynnt var um slíkar aukaverkanir hjá 69% sjúklinga frá fæðingu til < 3 mánaða og hjá 48% sjúklinga \geq 3 mánaða til < 6 ára. Tilkynnt hefur verið um að minnkaður fjöldi daufkyrninga hafi leitt til þess að hætt var að nota rannsóknarlyfið, að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun.

Aldraðir

Af þeim 335 sjúklingum sem voru hluti af heildaröryggisþýðinu og fengu VITRAKVI voru 65 sjúklingar (19%) 65 ára eða eldri og 20 sjúklingar (6%) voru 75 ára eða eldri. Öryggisupplýsingar varðandi aldraða sjúklinga (\geq 65 ára) eru í samræmi við það sem fram kemur hjá yngri sjúklingum. Aukaverkanirnar sundl (32% samanborið við 28% hjá öllum fullorðnum), blóðleysi (32% samanborið við 25% hjá öllum fullorðnum), máttleysi í vöðvum (14% samanborið við 11% hjá öllum fullorðnum), og röskun á göngulagi (8% samanborið við 5% hjá öllum fullorðnum einstaklingum) voru algengari hjá sjúklingum sem voru 65 ára eða eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun VITRAKVI. Einkenni ofskömmunar hafa ekki verið staðfest. Ef um er að ræða ofskömmun, skulu læknar veita almenna stuðningsmeðferð og meðhöndla samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi og lyf til ónæmistemprunar, æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01EX12.

Verkunarháttur

Larotrectinib er sértækur ATP-samkeppnishemill trópómýósínkínasaviðtaka (tropomyosin receptor kinase, TRK) sem var hannaður með það í huga að forðast virkni með öðrum gerðum kínasa (off-target kinases). Markefni larotrectinibs eru prótein úr TRK fjölskyldunni, þ.m.t. TRKA, TRKB og TRKC sem kóðuð eru af genunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, í þessari röð. Í breiðum hópi prófa með hreinsuðum ensímum olli larotrectinib hömlun gegn TRKA, TRKB og TRKC með IC₅₀ gildi á bilinu 5-11 nM. Öll önnur kínasavirkni kom fram við þéttni sem var 100-falt meiri. Í *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönun sýndi larotrectinib fram á æxlishefjandi virkni í frumum með óskilyrtri virkjun á TRK próteinum vegna genasamruna, eyðingu á stjórnhneppi (regulatory domain) próteina eða í frumum með ofþjáningu á TRK próteinum.

Genasamruni innan lesamma sem stafar af umröðun litninga í mannagenunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* orsakaði myndun krabbameinsvaldandi TRK samrunapróteina. Þessi nýju krabbameinsvaldandi blendingsprótein sem þarna verða til eru tjáð á frábrigðilegan hátt, örva óskilyrta kínasavirkni og virkja þannig í kjölfarið neðri boðleiðir frumna sem tengjast frumufjölgun og lifun og leiða til krabbameins með TRK samruna.

Áunnar viðnámsstökkbreytingar eftir versnun hafa komið fram í TRK hemlum. Larotrectinib hafði lágmarksvirkni í frumulinum með punktstökkbreytingum (point mutations) í kínasahneppi TRKA, þar á meðal klínískt greindu áunnu viðnámsstökkbreytingunni G595R. Punktstökkbreytingar í kínasahneppi TRKC með klínískt greint áunnið viðnám gegn larotrectinibi eru m.a. G623R, G696A og F617L.

Sameindaorsök frumkomins ónæmis fyrir larotrectinibi er ekki þekkt. Því er ekki vitað hvort samhliða tilvist annarra æxlisvetjandi þátta, auk samruna í *NTRK*-geni, hefur áhrif á virkni hömlunar TRK. Greint er frá mældum áhrifum hvers kyns samhliða breytinga á erfðaeftni á verkun larotrectinibs hér fyrir neðan (sjá Verkun).

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjarta

Hjá 36 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu staka skammta á bilinu 100 mg til 900 mg lengdi VITRAKVI ekki QT bil þannig að það væri klínískt marktækt.

200 mg skammturinn svarar til hámarksútsætningar (C_{max}) sem er sambærileg þeirri sem kemur fram við gjöf larotrectinibs 100 mg tvisvar á dag við jafnvægi. Stytting á QTcF kom í ljós eftir skömmtun VITRAKVI, þar sem hæsta meðaltalsverkunin kom í ljós 3 til 24 klst. eftir C_{max} , með lækkun á margfeldismeðaltali QTcF frá upphafsgildi sem nam -13,2 msek. (á bilinu -10 til -15,6 msek.). Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu hefur ekki verið staðfest.

Verkun

Yfirlit rannsókna

Verkun og öryggi VITRAKVI voru rannsökuð í þremur fjölsetra, opnum klínískum rannsóknum með stökum armi hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með krabbamein (tafla 5). Rannsóknirnar eru enn í gangi.

Sjúklingar með og án skráðs *NTRK* genasamruna fengu að taka þátt í rannsókn 1 og rannsókn 3 („SCOUT“). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn 2 („NAVIGATE“) þurftu að vera með krabbamein með samruna í TRK. Safn sjúklingaþýðis sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun voru 272 sjúklingar með krabbamein með samruna í TRK sem tóku þátt í rannsóknunum þremur og voru með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1, frumkomið æxli utan miðtaugakerfis og fengu a.m.k. einn skammt af larotrectinibi í júlí 2022 eða fyrr. Þessir sjúklingar þurftu að hafa fengið hefðbundna meðferð áður við viðkomandi æxlisgerð og sjúkdómsstigi eða hefðu þurft að gangast undir róttæka skurðaðgerð að mati rannsakanda (svo sem aflimun, brottnám hluta af andliti eða aðgerð sem veldur lömun), eða þá að ólíklegt var að þeir þyldu eða hlytu klínískt marktækan ávinning af þeirri hefðbundnu meðferð sem í boði var við langt gegnum sjúkdómi. Helstu mælieiningar hvað varðar verkunarniðurstöður voru heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR), sem voru ákvarðaðar af blindaðri óháðri matsnefnd (BIRC).

Að auki var 41 sjúklingur með frumkomin æxli í miðtaugakerfi og mælanlegan sjúkdóm í upphafi meðhöndlaður í rannsókn 2 („NAVIGATE“) og í rannsókn 3 („SCOUT“). Fjórutíu af 41 sjúklingi með frumkomið æxli í miðtaugakerfi höfðu fengið krabbameinsmeðferð áður (skurðaðgerð, geislameðferð og/eða fyrri altæka meðferð). Æxlissvörun var metin af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1.

Greining á *NTRK* genasamruna var framkvæmd á vefjasýnum með sameindaprófunaraðferðum: næstu kynslóð DNA raðgreininga (NGS, next generation sequencing) sem notuð var hjá 276 sjúklingum, kjarnsýrumögnun (PCR, polymerase chain reaction) sem notuð var hjá 14 sjúklingum, flúrljómun (FISH, fluorescence *in situ* hybridization) sem notuð var hjá 18 sjúklingum og öðrum greiningaraðferðum (raðgreiningu, Nanostring-aðferð, Sanger raðgreiningu eða litningaörflögugreiningu (chromosome microarray)) sem notaðar voru hjá 5 sjúklingum.

Tafla 5: Klínískar rannsóknir að baki verkunargreiningu hvað varðar föst frumkomin æxli í miðtaugakerfi.

Heiti rannsóknar, hönnun rannsóknar og sjúklingaþýði	Skammtur og lyfjaform	Tegundir æxla í verkunargreiningu	n
<p>Rannsókn 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opin 1. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með æxli með NTR-kínasa genasamruna • Fullorðnir sjúklingar (≥ 18 ára) með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	Skammtar allt að 200 mg einu sinni eða tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Skjaldkirtill (n=4) Munnvatnskirtill (n=3) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=2) ^a Sarkmein í mjúkvef (n=2) Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=1) ^{b, c} Óþekkt frumæxli (n=1)	13
<p>Rannsókn 2 „NAVIGATE“ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjölpjódleg, opin 2. stigs rannsókn á mismunandi æxlum • Fullorðnir og börn ≥ 12 ára með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	100 mg tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Sarkmein í mjúkvef (n=27) Skjaldkirtill (n=25) ^b Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=24) ^{b, c} Munnvatnskirtill (n=22) Ristill (n=18) Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=15) Sortuæxli (n=8) ^b Bris (n=6) Brjóst, án seytingar (n=6) ^b Brjóst, með seytingu (n=4) Gallrásakrabbamein (n=4) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=3) ^a Blöðruhálskirtill (n=2) Botnlangi, ódæmigert krabbameinslíki í lungum, Sarkmein í beini, leghálsi, lifur ^c , skeifugörn, ytri hlust ^b , maga, vélinda, lungnakrabbamein af smáfrumugerð (SCLC) ^{b, d} , endaparmur, hóstarkirtill, óþekkt frumkomið krabbamein, þvagfærum, legi (hvert um sig n=1)	179
<p>Rannsókn 3 „SCOUT“ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fjölpjódleg, opin 1/2. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á 2. stigs framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna, þ.m.t. staðbundið langt gengið trefjasarkmein hjá ungbörnum • Börn ≥ 1 mánaða til 21 árs gömul með langt gengið krabbamein eða með frumkomið æxli í miðtaugakerfi 	Skammtar allt að 100 mg/m ² tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Trefjasarkmein hjá ungbörnum (n=49) Sarkmein í mjúkvef (n=39) ^b Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=26) Meðfætt nýrnakirtilsarkmein (n=2) Sarkmein í beini (n=2) Skjaldkirtill (n=1) Sortuæxli (n=1) Brjóst, með seytingu (n=1)	121

Heildarfjöldi sjúklinga (n)*	313
------------------------------	-----

* felur í sér 272 sjúklinga með mat á æxlissvörun samkvæmt óháðri matsnefnd og 41 sjúkling með frumkomið æxli í miðtaugakerfi (þ.m.t. stjarnfrumnaæxli, hnoðatróðsæxli, taugakímsæxli, tróðæxli, tróð- og taugungaæxli, taugungaæxli og blönduð taugunga- og tróðæxli og frumstætt taugaþekjuæxli, óskilgreint) með mat rannsakanda á æxlissvörun

^a GIST: strómaæxli í meltingarvegi

^b meinvörp í heila komu fram hjá sumum sjúklingum með eftirfarandi tegundir æxla: lungu (NSCLC, SCLC), skjaldkirtill, sortuæxli, brjóstakrabbamein (sem er ekki seytandi), ytri hlust og sarkmein í mjúkvæf

^c NSCLC: lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

^d SCLC: lungnakrabbamein af smáfrumugerð

^e lifrarfrumkrabbamein

Upphafsupplýsingar varðandi heildarþýðið 272 sjúklinga með föst æxli með NTR-kínasa genasamruna eru sem hér segir: miðgildi aldurs 41 ár (bil 0-90 ár); 35% < 18 ára og 65% ≥ 18 ára; 57% hvítir og 49% karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (89%), 2 (9%) eða 3 (2%). Níutíu og tvö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Af þeim höfðu 72% áður fengið altæka meðferð eða að miðgildi 1 altæka meðferð áður. Tuttugu og sex prósent allra sjúklinganna höfðu ekki fengið altæka meðferð áður. Hjá sjúklingunum 272 voru algengustu gerðir æxla sarkmein í mjúkvæf (25%), trefjasarkmein hjá ungbörnum (18%), krabbamein í skjaldkirtli (11%), krabbamein í lungum (10%) og æxli í munnvatnskirtli (9%).

Upphafsupplýsingar varðandi sjúklingana 41 með frumkomið æxli í miðtaugakerfi og NTRK genasamruna samkvæmt mati rannsakanda voru sem hér segir: miðgildi aldurs 11 ár (bil 1-79 ár); 28 sjúklingar < 18 ára og 13 sjúklingar ≥ 18 ára, 28 sjúklingar hvítir og 20 sjúklingar karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (36 sjúklingar) eða 2 (4 sjúklingar). Fjörutíu sjúklingar (98%) höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 1 altæka meðferð áður.

Verkunarniðurstöður

Heildar verkunarniðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni, lengd svörunar og tíma fram að fyrstu svörun, í þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun (n=272) ásamt síðari viðbót sjúklinga með frumkomin æxli í miðtaugakerfi (n=41) þannig að úr varð heildarþýði (n=313), er að finna í töflu 6 og töflu 7.

Tafla 6: Heildar verkunarniðurstöður hvað varðar föst æxli með eða án frumkominna æxla í miðtaugakerfi

Verkunarbreyta	Greining hvað varðar föst æxli að frátöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=272) ^a	Greining hvað varðar föst æxli að meðtöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=313) ^{a, b}
Heildarsvörunartíðni (ORR) % (n) [95% CI]	67% (182) [61; 72]	61% (191) [55; 66]
Full svörun (CR)	23% (62)	20% (63)
Full meinafræðileg svörun ^c	5% (13)	4% (13)
Hlutasvörun (PR)	39% (107)	37% (115)
Tími fram að fyrstu svörun (miðgildi, mánuðir) [bil]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Lengd svörunar (miðgildi, mánuðir) [bil]	43,3 [0,0+; 65,4+]	41,5 [0,0+; 65,4+]
% að lengd sem nam ≥ 12 mánuðum	80%	79%
% að lengd sem nam ≥ 24 mánuðum	66%	64%
% að lengd sem nam ≥ 36 mánuðum	54%	52%

+ gefur til kynna að ferli sé ekki lokið;

^a Greining óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir föst æxli nema frumkomið æxli í miðtaugakerfi (272 sjúklingar).

^b Mat rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1 fyrir frumkomið æxli í miðtaugakerfi (41 sjúklingur).

^c Full meinafræðileg svörun var full svörun sem náðist hjá sjúklingum sem fengu meðferð með larotrectinibi og gengust síðan undir brottám með skurðaðgerð, sem voru lausir við lífvænlegar æxlisfrumur og sýndu neikvæða jadra (negative

margins) við meinafræðilegt mat að lokinni skurðaðgerð. Besta svörun fyrir skurðaðgerð hjá þessum sjúklingum var endurflokkuð sem full meinafræðileg svörun að lokinni skurðaðgerð, samkvæmt RECIST v.1.1 viðmiðum.

Tafla 7: Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar eftir tegund æxlis*

Tegund æxlis	Sjúklingar (n=313)	Heildarsvörunar tíðni ^a		Lengd svörunar			Bil (mánuðir)
		%	95% CI	mánuðir			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkmein í mjúkvæf	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Trefjasarkmein hjá ungbörnum	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Frumkomið æxli í miðtaugakerfi	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Skjaldkirtill	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Lungu	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Munnvatnskirtill	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Ristill	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Brjóst	11						
Ekki seytandi ^c	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Seytandi ^b	5	80%	28%, 99%	75%	75%	EN	11,1+, 31,5
Sortuæxli	9	44%	14%, 79%	50%	EN	EN	1,9+, 23,2+
Bris	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Strómaæxli í meltingarvegi	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarkmein í beini	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Meðfætt nýrnakirtilsarkmein	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

EN: ekki náð

* engar upplýsingar liggja fyrir um eftirfarandi tegundir æxla: gallrásakrabbamein (n=4); blöðruhálskirtill, óþekkt frumkomið krabbamein (hvert um sig n=2); botnlangi, legháls, lifur, skeifugörn, ytri hlust, magi, vélinda, endaparmur, hóstarkirtill, þvafæri, leg (hvert um sig n=1)

+ gefur til kynna að svörun sé enn til staðar

^a metið með greiningu óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir allar æxlisgerðir nema sjúklinga með frumkomið æxli í miðtaugakerfi sem voru metnir af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1

^b 3 með fulla svörun, 1 með svörun að hluta til

^c 1 með fulla svörun, 2 með svörun að hluta til

Vegna þess hversu krabbamein með TRK genasamruna er sjaldgæft voru margar gerðir æxla rannsakaðar hjá sjúklingum með takmörkuðum fjölda sjúklinga hvað varðar tilteknar gerðir æxla, sem veldur óvissu í mati á heildarsvörunartíðni fyrir hverja æxlisgerð. Hugsanlegt er að heildarsvörunartíðni í heildarþýðinu endurspegli ekki þá svörun sem búist er við fyrir tilteknar gerðir æxla.

Hjá undirhópi fullorðinna (n=178) var heildarsvörunartíðni 58%. Hjá undirhópi barna (n=94) var heildarsvörunartíðni 84%.

Hjá 238 sjúklingum með fjölbreytta sameindagerð fyrir meðferð með larotrectinibi var heildarsvörunartíðni hjá 128 sjúklingum með aðrar breytingar á erfðaeefni auk *NTRK* genasamruna 52%, og hjá 110 sjúklingum án annarra breytinga á erfðaeefni var heildarsvörunartíðni 76%.

Heildarþýði sem lagt var til grundvallar frumgreiningu

Í heildarþýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu voru 272 sjúklingar og voru engir þeirra með frumkomin æxli í miðtaugakerfi. Miðgildi meðferðartíma áður en sjúkdómur versnaði var 19,6 mánuðir (á bilinu: 0,10 til 75,2 mánuðir), samkvæmt gagnasniði í júlí 2022. Fimmtíu og sjö prósent sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 12 mánuði eða meira, 34% höfðu fengið VITRAKVI í

24 mánuði eða meira og 21% sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 36 mánuði eða meira, og eftirfylgni var enn í gangi þegar greiningin fór fram.

Þegar greiningin fór fram var miðgildi lengdar svörunar 43,3 mánuðir (á bilinu: 0,0+ til 65,4+) og metið var að 80% [95% CI: 74, 86] svörunar væri viðhaldið í 12 mánuði eða meira, 66% [95% CI: 58, 74] svörunar væri viðhaldið í 24 mánuði eða lengur og 51% [95% CI: 42, 60] svörunar væri viðhaldið í 36 mánuði eða meira. Áttatíu og sex prósent (86%) [95% CI: 82, 90] sjúklinga sem fengu meðferð voru á lífi einu ári eftir upphaf meðferðarinnar, 77% [95% CI: 72, 82] tveimur árum eftir upphaf meðferðarinnar og 72% [95% CI: 66, 78] þremur árum eftir upphaf meðferðarinnar, en miðgildi heildarlifunar var ekki náð. Miðgildi lifunar án versnunar var 30,8 mánuðir þegar greiningin fór fram og tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms var 65% [95% CI: 59, 71] eftir 1 ár, 56% [95% CI: 49, 62] eftir 2 ár og 43% [95% CI: 36, 50] eftir 3 ár.

Miðgildi breytingar á stærð æxlis í samanlögðu þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu var minnkun sem nam 79%.

Sjúklingar með frumkomið æxli í miðtaugakerfi

Við lok gagnasöfnunar kom staðfest svörun fram hjá 9 sjúklingum (22%) af 41 sjúklingi sem var með frumkomið æxli í miðtaugakerfi, en 1 af sjúklingunum 41 (2%) sýndi fulla svörun og 8 sjúklingar (20%) sýndu svörun að hluta til. Til viðbótar voru 20 sjúklingar (49%) með stöðugan sjúkdóm. Tólf sjúklingar (29%) voru með versnandi sjúkdóm. Við lok gagnasöfnunar hafði tími sem meðferðin stóð yfir varað í 1,7 til 50,9 mánuði og var meðferð enn í gangi hjá 13 af 41 sjúklingi, en einn þessara sjúklinga fékk meðferð eftir að sjúkdómur versnaði.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu VITRAKVI hylki náðust hágildi (C_{max}) larotrectinibs í blóðvökva u.þ.b. 1 klst. eftir skömmtun. Helmingunartíminn ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 3 klst., jafnvægi er náð innan 8 daga og altæk uppsöfnun er 1,6-föld. Við ráðlagðan skammt 100 mg tvisvar á dag reyndist hreint meðaltal (\pm staðalfrávik) C_{max} við jafnvægi hjá fullorðnum vera 914 ± 445 ng/ml og daglegt AUC hjá fullorðnum 5410 ± 3813 ng*klst./ml. *In vitro* rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hvorki hvarfefni fyrir OATP1B1 né OATP1B3.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP efna.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki flutningsefnunum BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara flutningsefna.

Frásög

VITRAKVI fæst sem hylki og mixtúra, lausn.

Heildaraðgengi larotrectinibs var að meðaltali 34% (bil: 32% til 37%) eftir stakan 100 mg skammt til inntöku. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum var AUC gildi larotrectinibs í formi mixtúru, lausnar svipað og hvað varðar hylki, en C_{max} gildi var 36% hærra við notkun mixtúru, lausnar.

C_{max} gildi larotrectinibs lækkaði um u.þ.b. 35% og engin áhrif komu fram á AUC gildi hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu VITRAKVI að lokinni fituríkri og hitaeningaríkri máltíð samanborið við C_{max} og AUC gildi eftir að fastað var yfir nótt.

Áhrif efna sem hækka sýrustig í meltingarvegi á larotrectinib

Leysni larotrectinibs er háð sýrustigi. *In vitro* rannsóknir sýna að í vökvarymi sem samræmist meltingarvegi leysist larotrectinib fyllilega upp á því bili sýrustigs sem fyrir er í meltingarvegi. Því er ólíklegt að larotrectinib verði fyrir áhrifum af efnum sem hafa áhrif á sýrustig.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál larotrectinibs hjá heilbrigðum einstaklingum var 48 l eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku. Binding larotrectinibs við prótein í blóðvökva manna *in vitro* var u.þ.b. 70% og óháð lyfjapéttni. Þéttihlutfall í blóði miðað við blóðvökva var u.þ.b. 0,9.

Umbrot

Larotrectinib umbrotnaði að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 *in vitro*. Eftir inntöku staks 100 mg skammts af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru óbreytt larotrectinib (19%) og O-glúkúróníð sem myndaðist eftir tap á hýdroxýpýrrólíðin-þvagefnishlutanum (26%) helstu hlutar geislavirka lyfsins í blóðrás.

Brotthvarf

Helmingunartími larotrectinibs í blóðvökva hjá krabbameinssjúklingum sem fengu 100 mg af VITRAKVI tvisvar á dag var u.þ.b. 3 klst. Meðaltal úthreinsunar (CL) larotrectinibs var u.þ.b. 34 l/klst. eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af VITRAKVI.

Útskilnaður

Eftir inntöku 100 mg af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum komu 58% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 39% komu fram í þvagi og þegar örsporefni var gefið í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af larotrectinibi komu 35% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 53% komu fram í þvagi. Sá hluti sem skildist út sem óbreytt lyf í þvagi var 29% eftir að örsporefni var gefið í bláæð, sem gaf til kynna að beinn útskilnaður um nýru væri 29% af heildarúthreinsun.

Línulegt/ólínulegt samband

Flatarmál undir blóðvökvaþéttni-tíma ferlinum (AUC) og hámarksþéttni í blóðvökva (C_{max}) hjá larotrectinibi eftir stakan skammt hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru í réttu hlutfalli við skammta allt að 400 mg og örlítið hærri en í réttu hlutfalli við skammta sem voru 600 til 900 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning (C_{max} og AUC) hjá börnum við ráðlagðan skammt, 100 mg/m² að hámarki 100 mg tvisvar á dag, meiri en hjá fullorðnum (≥18 ára) sem fengu 100 mg tvisvar á dag (sjá töflu 8).

Gögn um útsetningu við ráðlagða skammta hjá litlum börnum (1 mánaðar til <2 ára) eru takmörkuð (n=40).

Tafla 8: Útsetning (C_{max} og AUC á degi 1^a) hjá sjúklingum eftir aldurshópum við ráðlagða skammta sem námu 100 mg/m², að hámarki 100 mg tvisvar á dag

Aldurshópur	n=348 ^b	Margfeldi miðað við sjúklinga ≥ 18 ára ^c	
		C_{max}	AUC ^a
1 til <3 mánaða	9	4,2	4,5
3 til <6 mánaða	4	2,6	2,5
6 til <12 mánaða	18	2,5	1,9
1 til <2 ára	9	2,0	1,4
2 til <6 ára	31	2,0	1,4
6 til <12 ára	26	1,5	1,2
12 til <18 ára	27	1,2	1,0
≥ 18 ára	224	1,0	1,0

^a flatarmál undir blóðvökvapéttni-tíma ferlinum fyrir 24 klst á degi 1

^b fjöldi sjúklinga eftir lok gagnasöfnunar 26. nóvember 2020

^c margfeldi er hlutfall gilda fyrir viðkomandi aldurshóp og gilda fyrir sjúklinga ≥ 18 ára. Margfeldið 1 þýðir að enginn munur er á útsetningu.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða. Upplýsingar um lyfjahvörf liggja aðeins fyrir hjá 2 sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með vægt (Child-Pugh A), í meðallagi (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun AUC_{0-inf} gildis fyrir larotrectinib hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi, sem var 1,3; 2 og 3,2-föld í þessari röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. C_{max} gildi reyndist hækka örlítið, eða 1,1; 1,1 og 1,5-falt í þessari röð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu skilun og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun C_{max} gildis um 1,25 og hækkun AUC_{0-inf} var 1,46 föld fyrir larotrectinib hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Kyn virtist ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf larotrectinibs. Ekki lágu fyrir nægilega miklar upplýsingar til þess að hægt væri að rannsaka hugsanleg áhrif kynþátta á altæka útsetningu fyrir larotrectinibi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Altækar eiturverkanir

Altækar eiturverkanir voru metnar í rannsóknum þar sem lyfið var gefið daglega til inntöku í allt að 3 mánuði hjá rottum og öpum. Vefjaskemmdir á húð sem urðu til þess að minnka þurfti skammta komu aðeins fram hjá rottum og voru meginástæða dauðsfalla og veikinda. Vefjaskemmdir á húð komu ekki fram hjá öpum.

Klínísk einkenni eiturverkunar í meltingarfærum ollu því að minnka þurfti skammta hjá öpum. Hjá rottum varð vart við svæsnar eiturverkanir (STD10) við skammta sem samsvöruðu 1 til 2 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Ekki varð vart við marktækar altækar

eiturverkanir hjá öpum við skammta sem samsvöruðu > 10 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Eiturverkanir hjá fósturum/vanskapandi áhrif

Larotrectinib olli ekki vanskapandi áhrifum eða eiturverkunum hjá fósturum þegar það var gefið daglega meðan á líffæramyndun stóð hjá ungasfullum rottum og kaninum í skömmtum sem ollu eiturverkunum á móður, þ.e. sem jafngildir 32 sinnum (rottur) og 16 sinnum (kanínur) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Larotrectinib berst gegnum fylgju hjá báðum dýrategundum.

Eiturverkanir á æxlun

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á fjjósemi með larotrectinibi. Í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum hafði larotrectinib engin vefjafræðileg áhrif á æxlunarfæri hjá karlkyns rottum og öpum við stærstu skammta sem prófaðir voru, sem samsvöruðu u.þ.b. 7 sinnum (karlkyns rottur) og 10 sinnum (karlkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Auk þess hafði larotrectinib engin áhrif á sæðismyndun hjá rottum.

Í 1 mánaðar rannsókn á rottum með endurteknum skammti varð vart við færri gulbú, aukna tíðni gangmálahlés og léttara leg ásamt rýrnun legs og reyndust þessi áhrif vera afturkræf. Ekki varð vart við nein áhrif á æxlunarfæri kvendýra í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum á rottum og öpum við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 3 sinnum (kvenkyns rottur) og 17 sinnum (kvenkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Larotrectinib var gefið ungunum rottum frá degi 7 til 70 eftir fæðingu. Dánartíðni fyrir afvenslun (fyrir dag 21 eftir fæðingu) kom fram við háa skammta sem samsvöruðu 2,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Áhrif á vöxt og taugakerfi komu fram við skammta sem samsvöruðu 0,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Hjá karlkyns og kvenkyns ungunum dró úr aukningu á líkamsþyngd fyrir afvenslun, eftir afvenslun kom fram aukning á líkamsþyngd hjá kvenkyns ungunum við lok útsetningar en hjá karlkyns ungunum dró úr þyngdaraukningu eftir afvenslun sem gekk ekki til baka. Vaxtarskerðingin hjá karlkyns ungunum tengdist seinkuðum kynþroska. Áhrif á taugakerfi (þ.e. breyting á virkni afturfóta og líklega lenging á lokun augnloka) gengu til baka að hluta til. Einnig hefur verið greint frá lækkun á þungunartíðni þrátt fyrir hefðbundna mökun við notkun stórra skammta.

Eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með larotrectinibi. Larotrectinib olli ekki stökkbreytingum í prófi á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (Ames prófi) eða í *in vitro* prófi með framköllun stökkbreytinga hjá spendýrum. Larotrectinib reyndist neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófi á músunum við stærsta skammt sem þoldist sem nam 500 mg/kg.

Lyfjafræðilegt öryggi

Lyfjafræðilegt öryggi larotrectinibs var metið í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum þar sem metin voru áhrif á hjarta og æðar, miðtaugakerfi, öndunarfæri og meltingarfæri hjá ýmsum dýrategundum. Larotrectinib hafði engar aukaverkanir á blóðaflfræðilegar breytur eða bil á hjartalínuriti hjá öpum sem voru mældir, við útsetningu (C_{max}) sem var u.þ.b. 6-föld meðferðarútsetning hjá mönnum. Larotrectinib sýndi engar taugaatferlislegar niðurstöður hjá fullvöxnum dýrum (rottum, músunum, krabbalöðöpum) við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 7 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum. Larotrectinib hafði engin áhrif á öndun hjá rottum; við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 8 sinnum meðferðarútsetning hjá mönnum. Hjá rottum olli larotrectinib hraðari flutningi um þarma og aukningu magasafa og -sýru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hreinsað vatn
Súkrósi
Hýdroxýprópýl betadex 0,69
Glýseról (E 422)
Sorbitól (E 420)
Natríum sítrat (E 331)
Natríum tvívetnisfosfat tvíhýdrat (E 339)
Sítrónusýra (E 330)
Própýlenglýkól (E 1520)
Kalíum sorbat (E 202)
Metýl parahýdroxýbensóat (E 218)
Sítrusbragðefni
Náttúruleg bragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að glasið er rofið: 30 dagar.
Geymið í kæli (2°C - 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr rafgulu gleri (af gerð III) með pólýprópýlen (PP) skrúfloki með barnalæsingu og pólýetýlen innsiglislagi.

Hver askja inniheldur eitt glas með 100 ml af mixtúru, lausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar:

Munngjafarsprauta

- Nota skal viðeigandi munngjafarsprautu með CE merkingu og millistykki fyrir glas (28 mm að þvermáli) ef við á.
 - Fyrir rúmmál sem er minna en 1 ml skal nota 1 ml munngjafarsprautu með 0,1 ml kvarða.
 - Fyrir rúmmál sem er 1 ml eða meira skal nota 5 ml munngjafarsprautu með 0,2 ml kvarða.

- Opnið glasið: Þrýstið loki glassins niður og snúið því rangsælis.
- Setjið millistykki í háls glassins og gangið úr skugga um að það sitji fast.
- Takið munngjafarsprautuna og gangið úr skugga um að bullan sé alveg inni í sprautunni. Setjið munngjafarsprautuna í opið á millistykkinu. Snúið glasinu á hvolf.
- Fyllið munngjafarsprautuna með litlu magni af lausn með því að draga bulluna niður og þrýsta svo bullunni upp til þess að fjarlægja loftbólur.
- Togið bulluna niður að kvörðunarmerkinu sem jafngildir því magni sem ávísað var í ml.
- Snúið glasinu upp þannig að það snúi rétt og takið munngjafarsprautuna úr millistykkinu fyrir glasið.
- Þrýstið hægt á bulluna og látið vökvann beinast innan á kinnina svo hægt sé að gleypa hann á eðlilegan hátt.
- Lokið glasinu með upprunalegu loki glassins (skiljið millistykkið fyrir glasið eftir á því).

Sonda um nef (nasogastric tube)

- Notið viðeigandi sondu. Veljið viðeigandi ytra þvermál sondu fyrir hvern sjúkling. Í töflu 9 má finna upplýsingar um dæmigert þvermál sondu, lengdir sondu og afleidd fyllingarrúmmál (prime volumes).
- Stöðvið næringargjöfina og skolið slönguna með a.m.k. 10 ml af vatni. ATHUGIÐ: Sjá undantekningar varðandi nýbura og sjúklinga með takmarkanir á vökvagjöf í liðnum hér fyrir neðan.
- Notið viðeigandi sprautu til að gefa VITRAKVI í sonduna. Skolið slönguna á ný með a.m.k. 10 ml af vatni til að tryggja að VITRAKVI hafi verið gefið og til að hreinsa slönguna. Hjá nýburum og börnum sem mega fá takmarkaðan vökva gæti þurft að skola með lágmarksrúmmáli sem nemur 0,5 ml til 1 ml eða skola með lofti til að gefa VITRAKVI.
- Hefjið næringargjöfina á ný.

Tafla 9: Ráðlagt þvermál slöngu samkvæmt aldurshópi

Sjúklingur	Þvermál slöngu fyrir hefðbundna næringargjöf	Þvermál slöngu fyrir háþéttni næringargjöf	Lengd slöngu (cm)	Fyllingarrúmmál slöngu (ml)
Nýburar	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Börn	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Fullorðnir	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 2 mg af natríumbensóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Litlaus, gul, appelsínugul, rauð eða brúnleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VITRAKVI sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með föst æxli sem sýna NTR-kínasa (NTRK, Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) genasamruna,

- þar sem sjúkdómurinn er staðbundið langt genginn, með meinvörpum eða brotnám hluta líffæris með skurðaðgerð myndi líklega vera heilsu sjúklings verulega hættulegt, og
- þar sem engin viðunandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4. og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með VITRAKVI skal hafin af lækni sem hefur reynslu af því að veita krabbameinsmeðferð.

Staðfesta skal NTR-kínasa genasamruna í æxlissýni með gilduðu prófi áður en meðferð með VITRAKVI er hafin.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 100 mg af larotrectinibi tvisvar á dag, fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturverkanir verða óviðunandi.

Börn

Skömmun handa börnum er byggð á líkamsyfirborði. Ráðlagður skammtur handa börnum er 100 mg/m² af larotrectinibi tvisvar á dag eða sem nemur að hámarki 100 mg í hverjum skammti fram að sjúkdómsversnun eða þar til eiturverkanir verða óviðunandi.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka tvo skammta samtímis til þess að bæta upp fyrir skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar skulu taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn er tekinn á hann ekki að taka annan skammt þrátt fyrir uppköstin.

Skammtabreyting

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 2 er hugsanlega viðeigandi að halda áfram skömmtun en náíð eftirlit er nauðsynlegt svo tryggja megi að eitruverkanir verði ekki meiri.

Komi fram einhverjar aukaverkanir af stigi 3 eða 4 sem ekki vísa til óeðlilegra niðurstaðna á lifrarprófi:

- Gera skal hlé á notkun VITRAKVI þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi eða stigi 1. Ef aukaverkun gengur til baka innan 4 vikna skal hefja meðferð með lækkuðum skammti í samræmi við næstu skammtabreytingu.
- Hætta skal notkun VITRAKVI varanlega ef aukaverkun gengur ekki til baka innan 4 vikna.

Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar á VITRAKVI vegna aukaverkana

Skammtabreyting	Fullorðnir og börn með líkamsyfirborð sem nemur a.m.k. 1,0 m ²	Börn með líkamsyfirborð sem nemur innan við 1,0 m ²
Fyrsta	75 mg tvisvar á dag	75 mg/m ² tvisvar á dag
Önnur	50 mg tvisvar á dag	50 mg/m ² tvisvar á dag
Þriðja	100 mg einu sinni á dag	25 mg/m ² tvisvar á dag ^a

^a Börn sem fá 25 mg/m² tvisvar á dag eiga að fá þennan skammt áfram, jafnvel þótt líkamsyfirborð þeirra verði meira en 1,0 m² meðan á meðferðinni stendur. Hámarksskammtur á að vera 25 mg/m² tvisvar á dag við þriðju skammtabreytingu.

Hætta skal notkun VITRAKVI til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki VITRAKVI eftir þrjár skammtabreytingar.

Ráðlagðar skammtabreytingar ef um er að ræða óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi meðan á meðferð með VITRAKVI stendur er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar og stjórnun meðferðar með VITRAKVI vegna óeðlilegra lifrarprófa

Rannsóknarbreytur	Ráðlagðar aðgerðir
ALAT og/eða ASAT stig 2 ($> 3x$ ULN og $\leq 5x$ ULN)	<ul style="list-style-type: none"> - Framkvæma skal reglulegt mat á rannsóknarniðurstöðum eftir að eiturverkun af stigi 2 kom fram, þar til eiturverkunin gengur til baka svo unnt sé að ákveða hvort nauðsynlegt sé að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta.
ALAT og/eða ASAT stig 3 ($> 5x$ ULN og $\leq 20x$ ULN) eða ALAT og/eða ASAT stig 4 ($> 20x$ ULN), með gallrauða $< 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkunin gengur ekki til baka. - Hefja skal meðferð að nýju við næstu skammtabreytingu ef aukaverkanirnar ganga til baka. Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef ALAT og/eða ASAT hækkun af stigi 4 kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.
ALAT og/eða ASAT stig $\geq 3x$ ULN með gallrauða $\geq 2x$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> - Gera skal hlé á meðferð og fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi þar til aukaverkunin gengur til baka eða nær aftur upphafsgildi. - Íhuga skal að hætta meðferð til frambúðar. - Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum ef ávinningurinn er meiri en áhættan. - Sé meðferðin hafin að nýju skal byrja á minni skammti. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi þegar meðferð er hafin að nýju. - Hætta skal meðferð til frambúðar ef aukaverkun kemur fram eftir að meðferð er hafin að nýju.

ALAT Alanín amínótransferasi
ASAT Aspartat amínótransferasi
ULN eðlileg efri mörk

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Minnka skal upphafsskammt VITRAKVI um 50% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta (Child-Pugh B) eða verulega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Ef samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli er nauðsynleg, skal minnka skammtinn af VITRAKVI um 50%. Eftir að notkun hemilsins hefur verið hætt á tímabili sem samsvarar 3 til 5 földum helmingunartíma brotthvarfs skal hefja skömmtun VITRAKVI á ný með sama skammti og tekinn var áður en notkun CYP3A4 hemilsins var hafin (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

VITRAKVI er til inntöku.

VITRAKVI fæst sem hylki eða mixtúra, lausn með jafngilt aðgengi um munn og nota má lyfjaformin jöfnum höndum.

Gefa skal mixtúru, lausn til inntöku um munn með munngjafarsprautu sem er 1 ml eða 5 ml að rúmmáli með því að nota sondu um nef (nasogastric tube).

- Fyrir skammta minni en 1 ml skal nota 1 ml munngjafarsprautu. Reiknað skammtarúmmál skal námunðað að næsta 0,1 ml.
- Fyrir skammta sem eru 1 ml og stærri skal nota 5 ml munngjafarsprautu. Reikna skal skammtarúmmálið að næsta 0,2 ml.
- Ekki skal blanda VITRAKVI við næringarblöndur ef það er gefið í gegnum sondu. Það gæti valdið stíflu í slöngum.
- Notkunarleiðbeiningar fyrir munngjafarsprautur og sondur er að finna í kafla 6.6.

Mixtúru, lausn má taka með eða án matar en ekki skal taka hana ásamt greipaldini eða greipaldinsafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun á mismunandi æxlisgerðir

Sýnt hefur verið fram á ávinning af notkun VITRAKVI í rannsóknum þar sem allir þátttakendur fengu sömu meðferð og tóku til tiltölulega lítills úrtaks sjúklunga með æxli sem sýna *NTRK* genasamruna. Sýnt hefur verið fram á hagstæð áhrif VITRAKVI á grundvelli heildarsvörunartíðni og svörunarlengdar í takmörkuðum fjölda æxlisgerða. Umfang áhrifanna getur verið mismikið eftir æxlisgerðum og eftir samhliða breytingum á erfðæfni (sjá kafla 5.1). Af þessum ástæðum á eingöngu að nota VITRAKVI ef ekki eru tiltæk nein meðferðarúrræði sem sýnt hefur verið fram á að veiti klínískan ávinning, eða ef slík meðferðarúrræði hafa verið tæmd (þ.e. engin fullnægjandi meðferðarúrræði eru tiltæk).

Taugaviðbrögð

Tilkynnt var um taugaviðbrögð á borð við sundl, röskun á göngulagi og náladofa hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum komu taugaviðbrögð fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar. Íhuga skal að gera hlé á, minnka eða hætta skömmtun VITRAKVI, eftir því hversu alvarleg og þrálát einkennin eru (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á lifur

Óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi, þ.m.t. hækkun á ALAT, ASAT, alkalískum fosfatasa (ALP) og gallrauða hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum kom hækkun ALAT og ASAT fram innan fyrstu 3 mánaða frá upphafi meðferðarinnar. Tilkynnt hefur verið um tilvik eiturverkana á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með hækkun á transamínasa í lifur skal gera hlé á notkun, breyta skammtinum eða hætta notkun VITRAKVI til frambúðar eftir því hversu alvarlegt ástandið er (sjá kafla 4.2).

Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða áður en fyrsti skammturinn er gefinn, síðan á 2 vikna fresti á fyrsta mánuði meðferðar, mánaðarlega á næstu 6 mánuðum meðferðar og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Prófa skal sjúklinga sem eru með hækkun á transamínasa oftár (sjá kafla 4.2).

Gjöf samhliða CYP3A4/P-gp virkjum

Forðast á að gefa öfluga eða miðlungi öfluga CYP3A4/P-gp virkja samhliða VITRAKVI vegna hættu á minnkaðri útsetningu (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þungaður að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn (sjá kafla 4.6).

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni

Natríumbensóat: Lyfið inniheldur 2 mg í hverjum 1 ml.

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á larotrectinib

Áhrif CYP3A, P-gp og BCRP hemla á larotrectinib

Larotrectinib er hvarfefni sýtókróms P450 (CYP) 3A, P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A hemlum, P-gp og BCRP hemlum (t.d. atazanavíri, klaritrómýsíní, indinavíri, itrakónasóli, ketókónasóli, nefasódoni, nelfinavíri, ritonavíri, sakínavíri, telitrómýsíní, tróleandomýsíní, vorikónasóli eða greipaldinsafa) kann að auka þéttni larotrectinibs í blóðvökva (sjá kafla 4.2).

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 200 mg af itrakónasóli (öflugum CYP3A hemli og P-gp og BCRP hemli) einu sinni á dag í 7 daga auki C_{max} gildi larotrectinibs 2,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 4,3-falt.

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og staks 600 mg skammts af rifampicíní (P-gp og BCRP hemli) auki C_{max} gildi larotrectinibs 1,8-falt og AUC gildi larotrectinibs 1,7-falt.

Áhrif CYP3A og P-gp virkja á larotrectinib

Samhliða gjöf VITRAKVI með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A virkjum og öflugum P-gp virkjum (t.d. karbamasepíní, fenóbarbítali, fenýtóíní, rifabútíní, rifampicíní eða jóhannesarjurt) kann að minnka þéttni larotrectinibs í blóðvökva og ber að forðast (sjá kafla 4.4).

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf staks 100 mg skammts af VITRAKVI og 600 mg af rifampicíní (öflugum CYP3A og P-gp hemli) einu sinni á dag í 11 daga minnki C_{max} gildi larotrectinibs um 71% og AUC gildi larotrectinibs um og 81%.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif miðlungi öflugra virkja, en gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir larotrectinibi.

Áhrif larotrectinibs á önnur efni

Áhrif larotrectinibs á CYP3A hvarfefni

Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum gefa til kynna að samhliða gjöf með VITRAKVI (100 mg tvisvar á dag í 10 daga) auki C_{max} og AUC gildi míasólams eftir inntöku 1,7-falt samanborið við míasólam eitt og sér, sem gefur til kynna að larotrectinib sé vægur hemill CYP3A. Gæta skal varúðar við samhliða notkun CYP3A hvarfefna með þröngt meðferðarbil (t.d. alfentaníls, síklósporíns, tvíhýdróergotamíns, ergotamíns, fentanýls, pímásíðs, kínidíns, sírólímus eða takrólímus) hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI. Ef samhliða gjöf þessara CYP3A hvarfefna sem eru með þröngt meðferðarbil telst nauðsynleg hjá sjúklingum sem taka VITRAKVI getur þurft að minnka skammta CYP3A hvarfefna vegna aukaverkana.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni CYP2B6

In vitro rannsóknir gefa til kynna að larotrectinib virkji CYP2B6 en virkji ekki CYP1A2. Samhliða gjöf larotrectinibs með CYP2B6 hvarfefnum (t.d. búprópíóni, efavírenzi) kann að draga úr útsetningu fyrir þeim.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni annarra flutningsefna

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hemill á virkni OATP1B1. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir til að rannsaka milliverkanir við hvarfefni OATP1B1. Því er ekki hægt að útiloka að samhliða gjöf larotrectinibs með OATP1B1 hvarfefnum (t.d. valsartan, statín) geti aukið útsetningu þeirra.

Áhrif larotrectinibs á hvarfefni ensíma sem stjórnast af þegnan X viðtaka (PXR)

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé vægur virkir ensíma sem stjórnast af PXR (t.d. CYP2C-ensím fjölskyldunnar og UGT). Samhliða gjöf larotrectinibs og hvarfefna fyrir CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 (t.d. repagliníðs, warfaríns, tolbutamíðs eða ómeprazóls) gæti dregið úr útsetningu fyrir þessum lyfjum.

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Byggt á verkunarhættinum er ekki hægt að útiloka hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur þegar larotrectinib er gefið á meðgöngu. Konur á barneignaraldri skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð er hafin með VITRAKVI.

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þunguðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn. Þar sem ekki er vitað hvort larotrectinib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun skal ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn.

Ráðleggja skal körlum sem geta getið börn og eiga kvenkyns maka á barneignaraldri sem ekki er þunguðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með VITRAKVI og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun larotrectinibs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eitrunar á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun VITRAKVI á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort larotrectinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með VITRAKVI stendur og í 3 daga eftir að síðasti skammturinn er gefinn.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif larotrectinibs á frjósemi. Ekki varð vart við nein marktæk áhrif á frjósemi í rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VITRAKVI hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sjúklingum sem fengu larotrectinib hefur verið tilkynnt um sundl og þreytu, einkum á stigum 1 og 2, á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Þetta kann að hafa áhrif á getu til að aka og nota vélar á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að aka hvorki né nota vélar þar til þeir eru nokkuð vissir um að meðferð með VITRAKVI valdi ekki aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir af VITRAKVI ($\geq 20\%$) taldar upp samkvæmt lækkandi tíðni voru ALAT hækkun (33%), ASAT hækkun (31%), uppköst (28%), blóðleysi (27%), hægðatregða (27%), niðurgangur (25%), ógleði (23%), þreyta (22%) og sundl (20%).

Flestar aukaverkanirnar voru af stigi 2 eða 3. Stig 4 var hæsta stig sem tilkynnt var um varðandi aukaverkanirnar fækkun daufkyrninga (2%), ALAT hækkun, ASAT hækkun, fækkun hvítfrumna, fækkun blóðflagna, máttleysi í vöðvum og hækkað gildi alkalísks fosfatasa (hver um sig $< 1\%$). Hæsta stig sem tilkynnt var varðandi aukaverkanirnar blóðleysi (7%), þyngdaraukningu (4%), niðurgangur (3%), röskun á göngulagi (1%) og þreytu, sundl, náladofa, ógleði, vöðvaverki og uppköst var stig 3 (hver um sig $< 1\%$).

Hætta þurfti notkun VITRAKVI varanlega vegna meðferðartengdra aukaverkana hjá 2% sjúklinga (2 tilvik fækkunar daufkyrninga, 1 tilvik hvert af ALAT hækkun, ASAT hækkun, röskun á göngulagi, ógleði, máttleysi í vöðvum, þreytu og ógleði). Flestar aukaverkanir sem leiddu til minnkunar skammta áttu sér stað á fyrstu þremur mánuðum meðferðarinnar.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi VITRAKVI var metið hjá 335 sjúklingum með krabbamein með samruna í TRK í einni af þremur klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi, rannsóknum 1, 2 („NAVIGATE“) og 3 („SCOUT“) og eftir markaðssetningu. Öryggisþýðið samanstóð af sjúklingum sem voru að miðgildi 39,0 ára (á bilinu: 0,1; 90) og voru 37% sjúklinganna börn. Miðgildi þess tíma sem meðferðin stóð hjá heildaröryggisþýðinu ($n=335$) var 14,5 mánuðir (á bilinu: 0,0; 75,2).

Þær lyfjaaukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI ($n=335$) koma fram í töflu 3 og töflu 4.

Aukaverkanir eru skráðar eftir líffæraflokkum.

Tíðniflokkar eru skilgreindir með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (heildaröryggisþýði, n=335) og eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Öll stig	Stig 3 og 4
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvíttra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)	
	Algengar	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) ^a
	Sjaldgæfar		Fækkun hvíttra blóðfrumna (hvítfrumnafæð) ^{a,b} Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) ^a
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl	
	Algengar	Röskun á göngulagi Náladofi	Röskun á göngulagi
	Sjaldgæfar		Sundl Náladofi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	
	Algengar	Bragðtruflun ^c	Niðurgangur
	Sjaldgæfar		Uppköst Ógleði
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Lifrarskaði ^d	Lifrarskaði ^a
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir	
	Algengar	Máttleysi í vöðvum	
	Sjaldgæfar		Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum ^{a,b}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	
	Sjaldgæfar		Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) Hækkun aspartat amínótransferasa (ASAT) Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)	
	Algengar	Hækkun alkalínfosfatasa í blóði	Hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) ^a Hækkun aspartat amínótransferasa (ASAT) ^a Þyngdaraukning (óeðlileg þyngdaraukning)
	Sjaldgæfar		Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði ^{a,b}

^a tilkynnt var um aukaverkanir á stigi 4

^b tíðni á hverju stigi var lægri en < 1%

^c aukaverkunin „bragðtruflun“ tekur til kjörhugtakanna „bragðtruflun“ og „röskun á bragðskyni“

^d tekur til tilvika með ALAT/ASAT ≥ 3x ULN og gallrauða ≥ 2x ULN

Tafla 4: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum sem voru með krabbamein með samruna í TRK og fengu meðferð með VITRAKVI í ráðlögðum skammti (n=124); öll alvarleikastig

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Ungbörn og smábörn (n=42) ^a	Börn (n=59) ^b	Unglingar (n=23) ^c	Sjúklingar á barnsaldri (n=124)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð)	Blóðleysi Fækkun daufkyrninga (daufkyrningafæð) Fækkun hvítfrumna (hvítfrumnafæð) Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
	Algengar		Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)	
Taugakerfi	Mjög algengar			Sundl	
	Algengar	Sundl	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi	Náladofi Röskun á göngulagi	Sundl Náladofi Röskun á göngulagi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur	Ógleði Hægðatregða Uppköst Niðurgangur
	Algengar		Bragðtruflanir		Bragðtruflanir
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar		Vöðvaverkir	Vöðvaverkir	
	Algengar		Máttleysi í vöðvum	Máttleysi í vöðvum	Vöðvaverkir Máttleysi í vöðvum
Almennar aukaverkanir og auka-verkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	Þreyta	Þreyta	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkað gildi alanín aminótransferasa (ALAT) Hækkað gildi aspartat aminótransferasa (ASAT) Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning) Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði
	Algengar		Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Aukin líkamsþyngd (óeðlileg þyngdaraukning)	

^a Ungbörn/smábörn (28 daga til 23 mánaða): Tilkynnt var um 5 tilvik 4. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæðar) og 2 tilvik hækkunar alkalísks fosfatasa í blóði. Af 3. stigi voru 12 tilvik fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 3 tilvik blóðleysis, hækkunar ALAT og aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), 2 tilvik hækkaðs gildis alkalísks fosfatasa í blóði, niðurgangs og uppkasta og 1 tilvik ASAT hækkunar.

^b Börn (2 til 11 ára): Tilkynnt var um 1 tilvik 4. stigs fækkunar hvítfrumna. Tilkynnt var um 6 tilvik 3. stigs fækkunar daufkyrninga (daufkyrningafæð), 2 tilvik blóðleysis og niðurgangs og 1 tilvik hækkunar ALAT, hækkunar ASAT, röskunar á göngulagi, uppkasta, aukinnar líkamsþyngdar (óeðlilegrar þyngdaraukningar), náladofa og vöðvaverkja.

° Unglingar (12 til <18 ára): Ekki var tilkynnt um neinar 4. stigs aukaverkanir. Tilkynnt var um 3. stigs aukaverkanir sem var 1 tilvik þreytu, röskunar á göngulagi og máttleysis í vöðvum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taugaviðbrögð

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig aukaverkana á taugar vera stig 3 eða 4 sem kom fram hjá 10 (3%) sjúklingum og var röskun á göngulagi (4 sjúklingar, 1%), sundl (3 sjúklingar, < 1%) og náladofi (3 sjúklingar, < 1%). Heildarnýgengi var 20% fyrir sundl, 7% fyrir náladofa og 5% fyrir röskun á göngulagi. Taugaviðbrögð sem leiddu til þess að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun voru m.a. sundl (< 1%) og náladofi (< 1%). Einn sjúklingur hætti meðferð til frambúðar vegna röskunar á göngulagi af stigi 3. Í öllum tilvikum nema einu var unnt að halda skömmtun áfram með minni skammti og/eða breyttri meðferðaráætlun hjá sjúklingum með vísbendingar um æxliseyðandi virkni sem þurftu á skammtaminnkun að halda (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á lifur

Frávik á lifrarprófum, þ.m.t. ALAT, ASAT, ALP og gallrauða, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu VITRAKVI.

Samkvæmt heildargagnagrunni varðandi öryggi (n=335) reyndist hámarksstig hækkunar transamínasa vera ALAT hækkun hjá 6 sjúklingum (2%) og ASAT hækkun hjá 3 sjúklingum (1%) af stigi 4. ALAT hækkun af stigi 3 var hjá 17 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun af stigi 3 hjá 16 sjúklingum (5%). Flestar hækkunir af stigi 3 voru skammvinnar, komu fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar og náðu stigi 1 í mánuði 3-4. ALAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 34 sjúklingum (10%) og ASAT hækkun af stigi 2 kom fram hjá 32 sjúklingum (10%), og ALAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 157 (47%) sjúklingum og ASAT hækkun af stigi 1 kom fram hjá 158 sjúklingum (47%).

ALAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 13 sjúklingum (5%) og ASAT hækkun sem leiddi til þess að skömmtum var breytt eða að gert væri hlé á skömmtun kom fram hjá 12 sjúklingum (5%) (sjá kafla 4.4). Einn sjúklingur hætti meðferð varanlega vegna ALAT og ASAT hækkana af stigi 3-4.

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur með hækkun á ALAT og/eða ASAT af stigi 2, 3 eða 4 og hækkun á gallrauða $\geq 2x$ ULN hjá fullorðnum sjúklingum. Í sumum tilvikum var gert hlé á skömmtun VITRAKVI og meðferð hafin á ný með minnkuðum skammti, en í öðrum tilvikum var notkun hætt til frambúðar (sjá kafla 4.4).

Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn

Af þeim 335 sjúklingum sem fengu meðferð með VITRAKVI voru 124 sjúklingar (37%) á aldrinum frá fæðingu til < 18 ára (n=13 frá fæðingu til < 3 mánaða, n=4 \geq 3 mánaða til < 6 mánaða, n=17 \geq 6 mánaða til < 12 mánaða, n=8 \geq 12 mánaða til < 2 ára, n=27 \geq 2 ára til < 6 ára, n=32 \geq 6 ára til < 12 ára, n=23 \geq 12 ára til < 18 ára). Flestar aukaverkanir voru af alvarleikastigi 1 eða 2 (sjá töflu 3) og gengu til baka án þess að breyta þyrfti skömmtun eða hætta notkun VITRAKVI. Aukaverkanir af alvarleikastigi 3 eða 4 voru yfirleitt algengari hjá sjúklingum < 6 ára að aldri. Tilkynnt var um slíkar aukaverkanir hjá 69% sjúklinga frá fæðingu til < 3 mánaða og hjá 48% sjúklinga \geq 3 mánaða til < 6 ára. Tilkynnt hefur verið um að minnkaður fjöldi daufkyrninga hafi leitt til þess að hætt var að nota rannsóknarlyfið, að skömmtum væri breytt eða að gert væri hlé á skömmtun.

Aldraðir

Af þeim 335 sjúklingum sem voru hluti af heildaröryggisþýðinu og fengu VITRAKVI voru 65 sjúklingar (19%) 65 ára eða eldri og 20 sjúklingar (6%) voru 75 ára eða eldri. Öryggisupplýsingar varðandi aldraða sjúklinga (\geq 65 ára) eru í samræmi við það sem fram kemur hjá yngri sjúklingum. Aukaverkanirnar sundl (32% samanborið við 28% hjá öllum fullorðnum), blóðleysi (32% samanborið við 25% hjá öllum fullorðnum), máttleysi í vöðvum (14% samanborið við 11% hjá öllum fullorðnum), og röskun á göngulagi (8% samanborið við 5% hjá öllum fullorðnum einstaklingum) voru algengari hjá sjúklingum sem voru 65 ára eða eldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun VITRAKVI. Einkenni ofskömmunar hafa ekki verið staðfest. Ef um er að ræða ofskömmun, skulu lækna veita almenna stuðningsmeðferð og meðhöndla samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi og lyf til ónæmistemprunar, æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01EX12.

Verkunarháttur

Larotrectinib er sértækur ATP-samkeppnishemill trópómýósínkínasaviðtaka (tropomyosin receptor kinase, TRK) sem var hannaður með það í huga að forðast virkni með öðrum gerðum kínasa (off-target kinases). Markefni larotrectinibs eru prótein úr TRK fjölskyldunni, þ.m.t. TRKA, TRKB og TRKC sem kóðuð eru af genunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, í þessari röð. Í breiðum hópi prófa með hreinsuðum ensímum olli larotrectinib hömlun gegn TRKA, TRKB og TRKC með IC₅₀ gildi á bilinu 5-11 nM. Öll önnur kínasavirkni kom fram við þéttni sem var 100-falt meiri. Í *in vitro* og *in vivo* æxlislíkönun sýndi larotrectinib fram á æxlishefjandi virkni í frumum með óskilyrtri virkjun á TRK próteinum vegna genasamruna, eyðingu á stjórnhneppi (regulatory domain) próteina eða í frumum með ofþjáningu á TRK próteinum.

Genasamruni innan lesamma sem stafar af umröðun litninga í mannagenunum *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* orsakaði myndun krabbameinsvaldandi TRK samrunapróteina. Þessi nýju krabbameinsvaldandi blendingsprótein sem þarna verða til eru tjáð á frábrigðilegan hátt, örva óskilyrta kínasavirkni og virkja þannig í kjölfarið neðri boðleiðir frumna sem tengjast frumufjölgun og lifun og leiða til krabbameins með TRK samruna.

Áunnar viðnámsstökkbreytingar eftir versnun hafa komið fram í TRK hemlum. Larotrectinib hafði lágmarksvirkni í frumulinum með punktstökkbreytingum (point mutations) í kínasahneppi TRKA, þar á meðal klínískt greindu áunnu viðnámsstökkbreytingunni G595R. Punktstökkbreytingar í kínasahneppi TRKC með klínískt greint áunnið viðnám gegn larotrectinibi eru m.a. G623R, G696A og F617L.

Sameindaorsök frumkomins ónæmis fyrir larotrectinibi er ekki þekkt. Því er ekki vitað hvort samhliða tilvist annarra æxlishefjandi þátta, auk samruna í *NTRK*-geni, hefur áhrif á virkni hömlunar TRK. Greint er frá mældum áhrifum hvers kyns samhliða breytinga á erfðaeftni á verkun larotrectinibs hér fyrir neðan (sjá Verkun).

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjarta

Hjá 36 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu staka skammta á bilinu 100 mg til 900 mg lengdi VITRAKVI ekki QT bil þannig að það væri klínískt marktækt.

200 mg skammturinn svarar til hámarksútsætningar (C_{max}) sem er sambærileg þeirri sem kemur fram við gjöf larotrectinibs 100 mg tvisvar á dag við jafnvægi. Stytting á QTcF kom í ljós eftir skömmtun VITRAKVI, þar sem hæsta meðaltalsverkunin kom í ljós 3 til 24 klst. eftir C_{max} , með lækkun á margfeldismeðaltali QTcF frá upphafsgildi sem nam -13,2 msek. (á bilinu -10 til -15,6 msek.). Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu hefur ekki verið staðfest.

Verkun

Yfirlit rannsókna

Verkun og öryggi VITRAKVI voru rannsökuð í þremur fjölsetra, opnum klínískum rannsóknum með stökum armi hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með krabbamein (tafla 5). Rannsóknirnar eru enn í gangi.

Sjúklingar með og án skráðs *NTRK* genasamruna fengu að taka þátt í rannsókn 1 og rannsókn 3 („SCOUT“). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn 2 („NAVIGATE“) þurftu að vera með krabbamein með samruna í TRK. Safn sjúklingaþýðis sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun voru 272 sjúklingar með krabbamein með samruna í TRK sem tóku þátt í rannsóknunum þremur og voru með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1, frumkomið æxli utan miðtaugakerfis og fengu a.m.k. einn skammt af larotrectinibi í júlí 2022 eða fyrr. Þessir sjúklingar þurftu að hafa fengið hefðbundna meðferð áður við viðkomandi æxlisgerð og sjúkdómsstigi eða hefðu þurft að gangast undir róttæka skurðaðgerð að mati rannsakanda (svo sem aflimun, brottnám hluta af andliti eða aðgerð sem veldur lömun), eða þá að ólíklegt var að þeir þyldu eða hlytu klínískt marktækan ávinning af þeirri hefðbundnu meðferð sem í boði var við langt gegnum sjúkdómi. Helstu mælieiningar hvað varðar verkunarniðurstöður voru heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR), sem voru ákvarðaðar af blindaðri óháðri matsnefnd (BIRC).

Að auki var 41 sjúklingur með frumkomin æxli í miðtaugakerfi og mælanlegan sjúkdóm í upphafi meðhöndlaður í rannsókn 2 („NAVIGATE“) og í rannsókn 3 („SCOUT“). Fjórutíu af 41 sjúklingi með frumkomið æxli í miðtaugakerfi höfðu fengið krabbameinsmeðferð áður (skurðaðgerð, geislameðferð og/eða fyrri altæka meðferð). Æxlissvörun var metin af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1.

Greining á *NTRK* genasamruna var framkvæmd á vefjasýnum með sameindaprófunaraðferðum: næstu kynslóð DNA raðgreininga (NGS, next generation sequencing) sem notuð var hjá 276 sjúklingum, kjarnsýrumögnun (PCR, polymerase chain reaction) sem notuð var hjá 14 sjúklingum, flúrljómun (FISH, fluorescence *in situ* hybridization) sem notuð var hjá 18 sjúklingum og öðrum greiningaraðferðum (raðgreiningu, Nanostring-aðferð, Sanger raðgreiningu eða litningaörflögugreiningu (chromosome microarray)) sem notaðar voru hjá 5 sjúklingum.

Tafla 5: Klínískar rannsóknir að baki verkunargreiningu hvað varðar föst frumkomin æxli í miðtaugakerfi.

Heiti rannsóknar, hönnun rannsóknar og sjúklingaþýði	Skammtur og lyfjaform	Tegundir æxla í verkunargreiningu	n
<p>Rannsókn 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Opin 1. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með æxli með NTR-kínasa genasamruna Fullorðnir sjúklingar (≥ 18 ára) með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	Skammtar allt að 200 mg einu sinni eða tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Skjaldkirtill (n=4) Munnvatnskirtill (n=3) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=2) ^a Sarkmein í mjúkvef (n=2) Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=1) ^{b, c} Óþekkt frumæxli (n=1)	13
<p>Rannsókn 2 „NAVIGATE“ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Fjölpjódleg, opin 2. stigs rannsókn á mismunandi æxlum Fullorðnir og börn ≥ 12 ára með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna 	100 mg tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Sarkmein í mjúkvef (n=27) Skjaldkirtill (n=25) ^b Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) (n=24) ^{b, c} Munnvatnskirtill (n=22) Ristill (n=18) Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=15) Sortuæxli (n=8) ^b Bris (n=6) Brjóst, án seytingar (n=6) ^b Brjóst, með seytingu (n=4) Gallrásakrabbamein (n=4) Strómaæxli í meltingarvegi (GIST) (n=3) ^a Blöðruhálskirtill (n=2) Botnlangi, ódæmigert krabbameinslíki í lungum, Sarkmein í beini, leghálsi, lifur ^c , skeifugörn, ytri hlust ^b , maga, vélinda, lungnakrabbamein af smáfrumugerð (SCLC) ^{b, d} , endaparmur, hóstarkirtill, óþekkt frumkomið krabbamein, þvagfærum, legi (hvert um sig n=1)	179
<p>Rannsókn 3 „SCOUT“ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Fjölpjódleg, opin 1/2. stigs rannsókn með skammtaaukningu og framlengingarskeiði; á 2. stigs framlengingarskeiðinu þurftu þátttakendur að vera með langt gengin föst æxli með NTR-kínasa genasamruna, þ.m.t. staðbundið langt gengið trefjasarkmein hjá ungbörnum Börn ≥ 1 mánaða til 21 árs gömul með langt gengið krabbamein eða með frumkomið æxli í miðtaugakerfi 	Skammtar allt að 100 mg/m ² tvisvar á dag (25 mg, 100 mg hylki eða 20 mg/ml mixtúra, lausn)	Trefjasarkmein hjá ungbörnum (n=49) Sarkmein í mjúkvef (n=39) ^b Frumkomið æxli í miðtaugakerfi (n=26) Meðfætt nýrnakirtilsarkmein (n=2) Sarkmein í beini (n=2) Skjaldkirtill (n=1) Sortuæxli (n=1) Brjóst, með seytingu (n=1)	121

Heildarþjóldi sjúklinga (n)*	313
------------------------------	-----

* felur í sér 272 sjúklinga með mat á æxlissvörun samkvæmt óháðri matsnefnd og 41 sjúkling með frumkomið æxli í miðtaugakerfi (þ.m.t. stjarnfrumnaæxli, hnoðatróðsæxli, taugakímsæxli, tróðæxli, tróð- og taugungaæxli, taugungaæxli og blönduð taugunga- og tróðæxli og frumstætt taugaþekjuæxli, óskilgreint) með mat rannsakanda á æxlissvörun

^a GIST: strómaæxli í meltingarvegi

^b meinvörp í heila komu fram hjá sumum sjúklingum með eftirfarandi tegundir æxla: lungu (NSCLC, SCLC), skjaldkirtill, sortuæxli, brjóstakrabbamein (sem er ekki seytandi), ytri hlust og sarkmei in í mjúkvæf

^c NSCLC: lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

^d SCLC: lungnakrabbamein af smáfrumugerð

^e lifrarfrumukrabbamein

Upphafsupplýsingar varðandi heildarþýðið 272 sjúklinga með föst æxli með NTR-kínasa genasamruna eru sem hér segir: miðgildi aldurs 41 ár (bil 0-90 ár); 35% < 18 ára og 65% ≥ 18 ára; 57% hvítir og 49% karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (89%), 2 (9%) eða 3 (2%). Níutíu og tvö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Af þeim höfðu 72% áður fengið altæka meðferð eða að miðgildi 1 altæka meðferð áður. Tuttugu og sex prósent allra sjúklinganna höfðu ekki fengið altæka meðferð áður. Hjá sjúklingunum 272 voru algengustu gerðir æxla sarkmei in í mjúkvæf (25%), trefjasarkmei in hjá ungbörnum (18%), krabbamein í skjaldkirtli (11%), krabbamein í lungum (10%) og æxli í munnvatnskirtli (9%).

Upphafsupplýsingar varðandi sjúklingana 41 með frumkomið æxli í miðtaugakerfi og NTRK genasamruna samkvæmt mati rannsakanda voru sem hér segir: miðgildi aldurs 11 ár (bil 1-79 ár); 28 sjúklingar < 18 ára og 13 sjúklingar ≥ 18 ára, 28 sjúklingar hvítir og 20 sjúklingar karlkyns; og færniastaða á ECOG skala 0-1 (36 sjúklingar) eða 2 (4 sjúklingar). Fjörutíu sjúklingar (98%) höfðu áður fengið meðferð við krabbameininu, skilgreinda sem skurðaðgerð, geislameðferð eða altæka meðferð. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 1 altæka meðferð áður.

Verkunarniðurstöður

Heildar verkunarniðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni, lengd svörunar og tíma fram að fyrstu svörun, í þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu á verkun (n=272) ásamt síðari viðbót sjúklinga með frumkomin æxli í miðtaugakerfi (n=41) þannig að úr varð heildarþýði (n=313), er að finna í töflu 6 og töflu 7.

Tafla 6: Heildar verkunarniðurstöður hvað varðar föst æxli með eða án frumkominna æxla í miðtaugakerfi

Verkunarbreyta	Greining hvað varðar föst æxli að frátöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=272) ^a	Greining hvað varðar föst æxli að meðtöldum frumkomnum æxlum í miðtaugakerfi (n=313) ^{a, b}
Heildarsvörunartíðni (ORR) % (n) [95% CI]	67% (182) [61; 72]	61% (191) [55; 66]
Full svörun (CR)	23% (62)	20% (63)
Full meinafræðileg svörun ^c	5% (13)	4% (13)
Hlutasvörun (PR)	39% (107)	37% (115)
Tími fram að fyrstu svörun (miðgildi, mánuðir) [bil]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Lengd svörunar (miðgildi, mánuðir) [bil]	43,3 [0,0+; 65,4+]	41,5 [0,0+; 65,4+]
% að lengd sem nam ≥ 12 mánuðum	80%	79%
% að lengd sem nam ≥ 24 mánuðum	66%	64%
% að lengd sem nam ≥ 36 mánuðum	54%	52%

+ gefur til kynna að ferli sé ekki lokið;

^a Greining óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir föst æxli nema frumkomið æxli í miðtaugakerfi (272 sjúklingar).

^b Mat rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1 fyrir frumkomið æxli í miðtaugakerfi (41 sjúklingur).

^c Full meinafræðileg svörun var full svörun sem náðist hjá sjúklingum sem fengu meðferð með larotrectinibi og gengust síðan undir brottám með skurðaðgerð, sem voru lausir við lífvænlegar æxlisfrumur og sýndu neikvæða jadra (negative

margins) við meinafræðilegt mat að lokinni skurðaðgerð. Besta svörun fyrir skurðaðgerð hjá þessum sjúklingum var endurflokkuð sem full meinafræðileg svörun að lokinni skurðaðgerð, samkvæmt RECIST v.1.1 viðmiðum.

Tafla 7: Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar eftir tegund æxlis*

Tegund æxlis	Sjúklingar (n=313)	Heildarsvörunartíðni ^a		Lengd svörunar			Bil (mánuðir)
		%	95% CI	mánuðir			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkmein í mjúkvæf	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0,03+, 65,5
Trefjasarkmein hjá ungbörnum	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1,6+, 64,2+
Frumkomið æxli í miðtaugakerfi	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3,5, 39,4+
Skjaldkirtill	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3,7+, 64,3+
Lungu	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1,9+, 45,1+
Munnvatnskirtil	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7,4, 59,1+
Ristill	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5,2, 39,4
Brjóst	11						
Ekki seytandi ^c	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7,4, 45,3+
Seytandi ^b	5	80%	28%, 99%	75%	75%	EN	11,1+, 31,5
Sortuæxli	9	44%	14%, 79%	50%	EN	EN	1,9+, 23,2+
Bris	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5,8, 5,8
Strómaæxli í meltingarvegi	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9,5, 50,4+
Sarkmein í beini	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9,5, 9,5
Meðfætt nýrnakirtilsarkmein	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29,4+, 44,5

EN: ekki náð

* engar upplýsingar liggja fyrir um eftirfarandi tegundir æxla: gallrásakrabbamein (n=4); blöðruhálskirtil, óþekkt frumkomið krabbamein (hvert um sig n=2); botnlangi, legháls, lifur, skeifugörn, ytri hlust, magi, vélinda, endaparmur, hóstarkirtill, þvafæri, leg (hvert um sig n=1)

+ gefur til kynna að svörun sé enn til staðar

^a metið með greiningu óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir allar æxlisgerðir nema sjúklinga með frumkomið æxli í miðtaugakerfi sem voru metnir af rannsakanda samkvæmt viðmiðum RANO eða RECIST v1.1

^b 3 með fulla svörun, 1 með svörun að hluta til

^c 1 með fulla svörun, 2 með svörun að hluta til

Vegna þess hversu krabbamein með TRK genasamruna er sjaldgæft voru margar gerðir æxla rannsakaðar hjá sjúklingum með takmörkuðum fjölda sjúklinga hvað varðar tilteknar gerðir æxla, sem veldur óvissu í mati á heildarsvörunartíðni fyrir hverja æxlisgerð. Hugsanlegt er að heildarsvörunartíðni í heildarþýðinu endurspegli ekki þá svörun sem búist er við fyrir tilteknar gerðir æxla.

Hjá undirhópi fullorðinna (n=178) var heildarsvörunartíðni 58%. Hjá undirhópi barna (n=94) var heildarsvörunartíðni 84%.

Hjá 238 sjúklingum með fjölbreytta sameindagerð fyrir meðferð með larotrectinibi var heildarsvörunartíðni hjá 128 sjúklingum með aðrar breytingar á erfðaeftni auk *NTRK* genasamruna 52%, og hjá 110 sjúklingum án annarra breytinga á erfðaeftni var heildarsvörunartíðni 76%.

Heildarþýði sem lagt var til grundvallar frumgreiningu

Í heildarþýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu voru 272 sjúklingar og voru engir þeirra með frumkomin æxli í miðtaugakerfi. Miðgildi meðferðartíma áður en sjúkdómur versnaði var 19,6 mánuðir (á bilinu: 0,10 til 75,2 mánuðir), samkvæmt gagnasniði í júlí 2022. Fimmtíu og sjö prósent sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 12 mánuði eða meira, 34% höfðu fengið VITRAKVI í

24 mánuði eða meira og 21% sjúklinga höfðu fengið VITRAKVI í 36 mánuði eða meira, og eftirfylgni var enn í gangi þegar greiningin fór fram.

Þegar greiningin fór fram var miðgildi lengdar svörunar 43,3 mánuðir (á bilinu: 0,0+ til 65,4+) og metið var að 80% [95% CI: 74, 86] svörunar væri viðhaldið í 12 mánuði eða meira, 66% [95% CI: 58, 74] svörunar væri viðhaldið í 24 mánuði eða lengur og 51% [95% CI: 42, 60] svörunar væri viðhaldið í 36 mánuði eða meira. Áttatíu og sex prósent (86%) [95% CI: 82, 90] sjúklinga sem fengu meðferð voru á lífi einu ári eftir upphaf meðferðarinnar, 77% [95% CI: 72, 82] tveimur árum eftir upphaf meðferðarinnar og 72% [95% CI: 66, 78] þremur árum eftir upphaf meðferðarinnar, en miðgildi heildarlifunar var ekki náð. Miðgildi lifunar án versnunar var 30,8 mánuðir þegar greiningin fór fram og tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms var 65% [95% CI: 59, 71] eftir 1 ár, 56% [95% CI: 49, 62] eftir 2 ár og 43% [95% CI: 36, 50] eftir 3 ár.

Miðgildi breytingar á stærð æxlis í samanlögðu þýðinu sem lagt var til grundvallar frumgreiningu var minnkun sem nam 79%.

Sjúklingar með frumkomið æxli í miðtaugakerfi

Við lok gagnasöfnunar kom staðfest svörun fram hjá 9 sjúklingum (22%) af 41 sjúklingi sem var með frumkomið æxli í miðtaugakerfi, en 1 af sjúklingunum 41 (2%) sýndi fulla svörun og 8 sjúklingar (20%) sýndu svörun að hluta til. Til viðbótar voru 20 sjúklingar (49%) með stöðugan sjúkdóm. Tólf sjúklingar (29%) voru með versnandi sjúkdóm. Við lok gagnasöfnunar hafði tími sem meðferðin stóð yfir varað í 1,7 til 50,9 mánuði og var meðferð enn í gangi hjá 13 af 41 sjúklingi, en einn þessara sjúklinga fékk meðferð eftir að sjúkdómur versnaði.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu VITRAKVI hylki náðust hágildi (C_{max}) larotrectinibs í blóðvökva u.þ.b. 1 klst. eftir skömmun. Helmingunartíminn ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 3 klst., jafnvægi er náð innan 8 daga og altæk uppsöfnun er 1,6-föld. Við ráðlagðan skammt 100 mg tvisvar á dag reyndist hreint meðaltal (\pm staðalfrávik) C_{max} við jafnvægi hjá fullorðnum vera 914 ± 445 ng/ml og daglegt AUC hjá fullorðnum 5410 ± 3813 ng*klst./ml. *In vitro* rannsóknir benda til þess að larotrectinib sé hvorki hvarfefni fyrir OATP1B1 né OATP1B3.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara CYP efna.

In vitro rannsóknir benda til þess að larotrectinib hamli ekki flutningsefnunum BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K við klínískt viðeigandi þéttni og að ólíklegt sé að það hafi áhrif á úthreinsun hvarfefna þessara flutningsefna.

Frásög

VITRAKVI fæst sem hylki og mixtúra, lausn.

Heildaraðgengi larotrectinibs var að meðaltali 34% (bil: 32% til 37%) eftir stakan 100 mg skammt til inntöku. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum var AUC gildi larotrectinibs í formi mixtúru, lausnar svipað og hvað varðar hylki, en C_{max} gildi var 36% hærra við notkun mixtúru, lausnar.

C_{max} gildi larotrectinibs lækkaði um u.þ.b. 35% og engin áhrif komu fram á AUC gildi hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu VITRAKVI að lokinni fituríkri og hitaeningaríkri máltíð samanborið við C_{max} og AUC gildi eftir að fastað var yfir nótt.

Áhrif efna sem hækka sýrustig í meltingarvegi á larotrectinib

Leysni larotrectinibs er háð sýrustigi. *In vitro* rannsóknir sýna að í vökvarymi sem samræmist meltingarvegi leysist larotrectinib fyllilega upp á því bili sýrustigs sem fyrir er í meltingarvegi. Því er ólíklegt að larotrectinib verði fyrir áhrifum af efnum sem hafa áhrif á sýrustig.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál larotrectinibs hjá heilbrigðum einstaklingum var 48 l eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku. Binding larotrectinibs við prótein í blóðvökva manna *in vitro* var u.þ.b. 70% og óháð lyfjapéttni. Þéttihlutfall í blóði miðað við blóðvökva var u.þ.b. 0,9.

Umbrot

Larotrectinib umbrotnaði að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 *in vitro*. Eftir inntöku staks 100 mg skammts af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru óbreytt larotrectinib (19%) og O-glúkúróníð sem myndaðist eftir tap á hýdroxýpýrrólíðin-þvagefnishlutanum (26%) helstu hlutar geislavirka lyfsins í blóðrás.

Brotthvarf

Helmingunartími larotrectinibs í blóðvökva hjá krabbameinssjúklingum sem fengu 100 mg af VITRAKVI tvisvar á dag var u.þ.b. 3 klst. Meðaltal úthreinsunar (CL) larotrectinibs var u.þ.b. 34 l/klst. eftir gjöf örsporefnis í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af VITRAKVI.

Útskilnaður

Eftir inntöku 100 mg af geislamerktu larotrectinibi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum komu 58% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 39% komu fram í þvagi og þegar örsporefni var gefið í bláæð samhliða 100 mg skammti til inntöku af larotrectinibi komu 35% af gefnu geislavirku efni fram í hægðum og 53% komu fram í þvagi. Sá hluti sem skildist út sem óbreytt lyf í þvagi var 29% eftir að örsporefni var gefið í bláæð, sem gaf til kynna að beinn útskilnaður um nýru væri 29% af heildarúthreinsun.

Línulegt/ólínulegt samband

Flatarmál undir blóðvökvaþéttni-tíma ferlinum (AUC) og hámarksþéttni í blóðvökva (C_{max}) hjá larotrectinibi eftir stakan skammt hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum voru í réttu hlutfalli við skammta allt að 400 mg og örlítið hærri en í réttu hlutfalli við skammta sem voru 600 til 900 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning (C_{max} og AUC) hjá börnum við ráðlagðan skammt, 100 mg/m² að hámarki 100 mg tvisvar á dag, meiri en hjá fullorðnum (≥18 ára) sem fengu 100 mg tvisvar á dag (sjá töflu 8).

Gögn um útsetningu við ráðlagða skammta hjá litlum börnum (1 mánaðar til <2 ára) eru takmörkuð (n=40).

Tafla 8: Útsetning (C_{max} og AUC á degi 1^a) hjá sjúklingum eftir aldurshópum við ráðlagða skammta sem námu 100 mg/m², að hámarki 100 mg tvisvar á dag

Aldurshópur	n=348 ^b	Margfeldi miðað við sjúklinga ≥ 18 ára ^c	
		C_{max}	AUC ^a
1 til <3 mánaða	9	4,2	4,5
3 til <6 mánaða	4	2,6	2,5
6 til <12 mánaða	18	2,5	1,9
1 til <2 ára	9	2,0	1,4
2 til <6 ára	31	2,0	1,4
6 til <12 ára	26	1,5	1,2
12 til <18 ára	27	1,2	1,0
≥ 18 ára	224	1,0	1,0

^a flatarmál undir blóðvökvapéttni-tíma ferlinum fyrir 24 klst á degi 1

^b fjöldi sjúklinga eftir lok gagnasöfnunar 26. nóvember 2020

^c margfeldi er hlutfall gilda fyrir viðkomandi aldurshóp og gilda fyrir sjúklinga ≥ 18 ára. Margfeldið 1 þýðir að enginn munur er á útsetningu.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða. Upplýsingar um lyfjahvörf liggja aðeins fyrir hjá 2 sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með vægt (Child-Pugh A), í meðallagi (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun AUC_{0-inf} gildis fyrir larotrectinib hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi, sem var 1,3; 2 og 3,2-föld í þessari röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. C_{max} gildi reyndist hækka örlítið, eða 1,1; 1,1 og 1,5-falt í þessari röð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd á einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu skilun og á samanburðarhópi með heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem voru samsvarandi varðandi aldur, líkamsþyngdarstuðul og kyn. Allir einstaklingarnir fengu stakan 100 mg skammt af larotrectinibi. Vart varð við hækkun C_{max} gildis um 1,25 og hækkun AUC_{0-inf} var 1,46 föld fyrir larotrectinib hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Kyn virtist ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf larotrectinibs. Ekki lágu fyrir nægilega miklar upplýsingar til þess að hægt væri að rannsaka hugsanleg áhrif kynþátta á altæka útsetningu fyrir larotrectinibi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Altækar eiturverkanir

Altækar eiturverkanir voru metnar í rannsóknum þar sem lyfið var gefið daglega til inntöku í allt að 3 mánuði hjá rottum og öpum. Vefjaskemmdir á húð sem urðu til þess að minnka þurfti skammta komu aðeins fram hjá rottum og voru meginástæða dauðsfalla og veikinda. Vefjaskemmdir á húð komu ekki fram hjá öpum.

Klínísk einkenni eiturverkunar í meltingarfærum ollu því að minnka þurfti skammta hjá öpum. Hjá rottum varð vart við svæsnar eiturverkanir (STD10) við skammta sem samsvöruðu 1 til 2 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Ekki varð vart við marktækar altækar

eiturverkanir hjá öpum við skammta sem samsvöruðu > 10 sinnum AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Eiturverkanir hjá fósturum/vanskapandi áhrif

Larotrectinib olli ekki vanskapandi áhrifum eða eiturverkunum hjá fósturum þegar það var gefið daglega meðan á líffæramyndun stóð hjá ungasfullum rottum og kaninum í skömmtum sem ollu eiturverkunum á móður, þ.e. sem jafngildir 32 sinnum (rottur) og 16 sinnum (kanínur) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Larotrectinib berst gegnum fylgju hjá báðum dýrategundum.

Eiturverkanir á æxlun

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á fjjósemi með larotrectinibi. Í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum hafði larotrectinib engin vefjafræðileg áhrif á æxlunarfæri hjá karlkyns rottum og öpum við stærstu skammta sem prófaðir voru, sem samsvöruðu u.þ.b. 7 sinnum (karlkyns rottur) og 10 sinnum (karlkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Auk þess hafði larotrectinib engin áhrif á sæðismyndun hjá rottum.

Í 1 mánaðar rannsókn á rottum með endurteknum skammti varð vart við færri gulbú, aukna tíðni gangmálahlés og léttara leg ásamt rýrnun legs og reyndust þessi áhrif vera afturkræf. Ekki varð vart við nein áhrif á æxlunarfæri kvendýra í þriggja mánaða rannsóknum á eiturverkunum á rottum og öpum við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 3 sinnum (kvenkyns rottur) og 17 sinnum (kvenkyns apar) AUC gildum hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Larotrectinib var gefið ungunum rottum frá degi 7 til 70 eftir fæðingu. Dánartíðni fyrir afvenslun (fyrir dag 21 eftir fæðingu) kom fram við háa skammta sem samsvöruðu 2,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Áhrif á vöxt og taugakerfi komu fram við skammta sem samsvöruðu 0,5 til 4 sinnum AUC gildum við ráðlagðan skammt. Hjá karlkyns og kvenkyns ungunum dró úr aukningu á líkamsþyngd fyrir afvenslun, eftir afvenslun kom fram aukning á líkamsþyngd hjá kvenkyns ungunum við lok útsetningar en hjá karlkyns ungunum dró úr þyngdaraukningu eftir afvenslun sem gekk ekki til baka. Vaxtarskerðingin hjá karlkyns ungunum tengdist seinkuðum kynþroska. Áhrif á taugakerfi (þ.e. breyting á virkni afturfóta og líklega lenging á lokun augnloka) gengu til baka að hluta til. Einnig hefur verið greint frá lækkun á þungunartíðni þrátt fyrir hefðbundna mökun við notkun stórra skammta.

Eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með larotrectinibi. Larotrectinib olli ekki stökkbreytingum í prófi á afturhvarfi stökkbreytinga í bakteríum (Ames prófi) eða í *in vitro* prófi með framköllun stökkbreytinga hjá spendýrum. Larotrectinib reyndist neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófi á músunum við stærsta skammt sem þoldist sem nam 500 mg/kg.

Lyfjafræðilegt öryggi

Lyfjafræðilegt öryggi larotrectinibs var metið í nokkrum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum þar sem metin voru áhrif á hjarta og æðar, miðtaugakerfi, öndunarfæri og meltingarfæri hjá ýmsum dýrategundum. Larotrectinib hafði engar aukaverkanir á blóðaflfræðilegar breytur eða bil á hjartalínuriti hjá öpum sem voru mældir, við útsetningu (C_{max}) sem var u.þ.b. 6-föld meðferðarútsetning hjá mönnum. Larotrectinib sýndi engar taugaatferlislegar niðurstöður hjá fullvöxnum dýrum (rottum, músunum, krabbalöðöpum) við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 7 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum. Larotrectinib hafði engin áhrif á öndun hjá rottum; við útsetningu (C_{max}) sem var a.m.k. 8 sinnum meðferðarútsetning hjá mönnum. Hjá rottum olli larotrectinib hraðari flutningi um þarma og aukningu magasafa og -síru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hreinsað vatn
Hýdroxýprópýl betadex 0,69
Súkralósi (E 955)
Natríum sítrat (E 331)
Natríumbensóat (E 211)
Jarðarberjabragðefni
Sítrónusýra (E 330)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að glasið er rofið: 10 dagar.
Geymið í kæli (2°C - 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr rafgulu gleri (af gerð III) með pólýprópýlen (PP) skrúfloki með barnalæsingu.

Hver askja inniheldur tvö glös, hvort með 50 ml af mixtúru, lausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar:

Munngjafarsprautu

- Nota skal viðeigandi munngjafarsprautu með CE merkingu og millistykki fyrir glas (28 mm að þvermáli) ef við á.
 - Fyrir rúmmál sem er minna en 1 ml skal nota 1 ml munngjafarsprautu með 0,1 ml kvarða.
 - Fyrir rúmmál sem er 1 ml eða meira skal nota 5 ml munngjafarsprautu með 0,2 ml kvarða.
- Opnið glasið: þrýstið loki glassins niður og snúið því rangsælis.
- Setjið millistykki í háls glassins og gangið úr skugga um að það sitji fast.
- Takið munngjafarsprautuna og gangið úr skugga um að bullan sé alveg inni í sprautunni. Setjið munngjafarsprautuna í opið á millistykkinu. Snúið glasinu á hvolf.
- Fyllið munngjafarsprautuna með litlu magni af lausn með því að draga bulluna niður og þrýsta svo bullunni upp til þess að fjarlægja loftbólur.
- Togið bulluna niður að kvörðunarmerkinu sem jafngildir því magni sem ávísað var í ml.
- Snúið glasinu upp þannig að það snúi rétt og takið munngjafarsprautuna úr millistykkinu fyrir glasið.
- Þrýstið hægt á bulluna og látið vökvann beinast innan á kinnina svo hægt sé að gleypa hann á eðlilegan hátt.
- Lokið glasinu með upprunalegu loki glassins (skiljið millistykkið fyrir glasið eftir á því).

Sonda um nef (nasogastric tube)

- Notið viðeigandi sondu. Veljið viðeigandi ytra þvermál sondu fyrir hvern sjúkling. Í töflu 9 má finna upplýsingar um dæmigert þvermál sondu, lengdir sondu og afleidd fyllingarrúmmál (prime volumes).
- Stöðvið næringargjöfina og skolið slönguna með a.m.k. 10 ml af vatni. ATHUGIÐ: Sjá undantekningar varðandi nýbura og sjúklinga með takmarkanir á vökvagjöf í liðnum hér fyrir neðan.
- Notið viðeigandi sprautu til að gefa VITRAKVI í sonduna. Skolið slönguna á ný með a.m.k. 10 ml af vatni til að tryggja að VITRAKVI hafi verið gefið og til að hreinsa slönguna. Hjá nýburum og börnum sem mega fá takmarkaðan vökva gæti þurft að skola með lágmarksrúmmáli sem nemur 0,5 ml til 1 ml eða skola með lofti til að gefa VITRAKVI.
- Hefjið næringargjöfina á ný.

Tafla 9: Ráðlagt þvermál slöngu samkvæmt aldurshópi

Sjúklingur	Þvermál slöngu fyrir hefðbundna næringargjöf	Þvermál slöngu fyrir háþéttu næringargjöf	Lengd slöngu (cm)	Fyllingarrúmmál slöngu (ml)
Nýburar	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Börn	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Fullorðnir	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKADSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta frekar vefjafræðilega óháða virkni larotrectinibs og til að rannsaka tilurð frumkomins og afleidds ónæmis, skal markaðsleyfishafi senda inn greiningu á samanteknum gögnum fyrir stækkað þýði, þar á meðal lokaskýrslu rannsóknarinnar LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31. mars 2025
Til að rannsaka frekar langtíma eitrunaráhrif og áhrif larotrectinib á þroska hjá börnum, með sérstaka áherslu á taugþroska, þar með talið vitsmunastarfsemi, skal markaðsleyfishafi senda inn lokaskýrslu rannsóknarinnar LOXO-TRK-15003 (SCOUT) ásamt gögnum um eftirfylgni í 5 ár.	31. mars 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 25 mg hörð hylki
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 25 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypist í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VITRAKVI 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 25 mg hörð hylki
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 25 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypist í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 100 mg hörð hylki
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 100 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Gleypist í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VITRAKVI 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 100 mg hörð hylki
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 100 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypist í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: súkrósa, E 420, E 1520, E 218. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 30 daga frá opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VITRAKVI 20 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: súkrósa, E 420, E 1520, E 218. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 30 daga frá opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: E 211. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 x 50 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 10 daga frá opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VITRAKVI 20 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS

1. HEITI LYFS

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn
larotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur larotrectinib súlfat sem jafngildir 20 mg af larotrectinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: E 211. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 10 daga frá opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1385/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

VITRAKVI 25 mg hörð hylki VITRAKVI 100 mg hörð hylki larotrectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Þessi fylgiseðill er settur fram eins og hann sé lesinn af þeim sem tekur lyfið. Ef þú gefur barninu þínu lyfið skaltu hafa í huga að átt er við barnið en ekki þig í textanum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI
3. Hvernig nota á VITRAKVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á VITRAKVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað

Við hverju VITRAKVI er notað

VITRAKVI inniheldur virka efnið larotrectinib.

Það er notað handa fullorðnum, unglíngum og börnum til að meðhöndla fóst æxli (krabbamein) á mismunandi stöðum í líkamanum, sem orsakast af breytingu í *NTRK*-geninu (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI er eingöngu notað þegar

- þessi krabbamein eru langt gengin eða hafa dreift sér til annarra hluta líkamans eða ef aðgerð til að fjarlægja krabbameinið er líkleg til að valda alvarlegum fylgikvillum **og**
- það eru engin viðunandi meðferðarúræði í boði.

Áður en þú færð VITRAKVI mun læknirinn framkvæma próf til þess að athuga hvort breyting hefur átt sér stað í *NTRK* geninu.

Hvernig VITRAKVI virkar

Hjá sjúklingum þar sem krabbameinið orsakast af breytingu í *NTRK* geninu, veldur breyting þessa gens því að líkaminn býr til óeðlilegt prótein sem nefnist TRK samrunaprótein, sem getur valdið stjórnláusum frumuvexti og krabbameini. VITRAKVI hindrar verkun TRK samrunapróteina og getur þannig hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsins. Það getur einnig hjálpað til við að minnka krabbameinið.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig VITRAKVI virkar eða hvers vegna því hefur verið ávísað skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI

Ekki má nota VITRAKVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir larotrectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Próf og athuganir

VITRAKVI getur aukið magn lifrarensímanna ALAT, ASAT og gallrauða í blóðinu. Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir fyrir meðferð og meðan á henni stendur til þess að athuga magn ALAT, ASAT og gallrauða og hversu vel lifrin starfar.

Notkun annarra lyfja samhliða VITRAKVI

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að sum lyf kunna að hafa áhrif á það hvernig VITRAKVI virkar eða VITRAKVI kann að hafa áhrif á virkni annarra lyfja.

Einkum skaltu láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf notuð til að meðhöndla sveppa- eða bakteríusýkingar sem nefnast itrakónasól, vorikónasól, klaritrómýsín, telitrómýsín, tróleandomýsín
- lyf notað til að meðhöndla Cushings heilkenni, sem nefnist ketókónasól
- lyf notuð til að meðhöndla HIV sýkingu sem nefnast atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír, sakínavír, rifabútín, efavírenz
- lyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist nefasódon
- lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki sem nefnast fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítal
- jurtalyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist jóhannesarjurt
- lyf notað til að meðhöndla berkla sem nefnist rifampicín
- lyf notað til að draga úr miklum verkjum sem nefnist alfentaníl
- lyf notuð til að koma í veg fyrir höfnun líffæris í kjölfar líffæraígræðslu sem nefnast sýklósporín, sírólímus, takrólímus
- lyf notað til að meðhöndla óeðlilegan hjartsláttartakt sem nefnist kínidín
- lyf notuð til að meðhöndla mígreni sem nefnast tvíhýdróergotamín, ergotamín
- lyf notað til að meðhöndla langtímaverki sem nefnist fentanýl
- lyf notað til að ná stjórn á ósjálfráðum hreyfingum eða hljóðum sem nefnist pímosíð.
- lyf sem gerir þér kleift að hætta að reykja sem nefnist búprópíón.
- lyf sem draga úr blóðsykri og nefnast repagliníð, tolbutamíð
- blóðþynnningarlyf sem nefnist warfarín
- lyf sem dregur úr myndun magasýru sem nefnist ómeprazol
- lyf notað til að ná stjórn á háum blóðþrýstingi sem nefnist valsartan
- flokkur lyfja sem eru notuð til að lækka kólesteról í blóði sem nefnast statín
- hormónalyf notuð til getnaðarvarnar, sjá kaflann „Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur“ hér fyrir neðan.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða þú ert ekki viss) skal ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Notkun VITRAKVI með mat eða drykk

Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku VITRAKVI stendur. Það er vegna þess að slíkt getur aukið magn VITRAKVI í líkamanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt ekki að nota VITRAKVI á meðgöngu vegna þess að áhrif VITRAKVI á ófætt barn eru ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur lyfið eða næstu 3 dagana eftir síðasta skammtinn. Þetta er vegna þess að ekki er þekkt hvort VITRAKVI berst í brjóstamjól.

Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur

Konur þurfa að forðast að verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf.

Ef þú getur orðið þunguð, á læknirinn að framkvæma þungunarpróf áður en meðferðin er hafin.

Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku VITRAKVI stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammtinn, ef

- þú getur orðið þunguð. Ef þú notar hormónagetnaðarvarnir skalt þú einnig nota sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem smökk.
- þú hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð.

Spurðu lækinn um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

VITRAKVI kann að valda sundli eða þreytu. Ef slíkt gerist skaltu ekki aka, hjóla eða nota nein tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á VITRAKVI

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir (frá 18 ára)

- Ráðlagður skammtur af VITRAKVI er 100 mg (1 hylki með 100 mg eða 4 hylki með 25 mg), tvisvar á dag.
- Læknirinn mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Börn og unglingar

- Læknir barnsins mun reikna út réttan skammt fyrir barnið á grundvelli hæðar þess og þyngdar.
- Ráðlagður hámarksskammtur er 100 mg (eitt 100 mg hylki eða fjögur 25 mg hylki), tvisvar á dag.
- Læknir barnsins mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Hægt er að fá VITRAKVI mixtúru, lausn fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst hylkin.

Hvernig taka á lyfið

- VITRAKVI má taka með eða án matar.
- Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku lyfsins stendur.
- Gleypið VITRAKVI hylkin í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki skal opna, tyggja eða mylja hylkið þar sem bragðið er mjög beiskt.

Ef tekinn er stærri skammtur VITRAKVI en mælt er fyrir um

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing eða farðu tafarlaust á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef skammtur gleymist af VITRAKVI

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða ef þú kastar upp eftir töku lyfsins. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota VITRAKVI

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að taka VITRAKVI eins lengi og læknirinn gefur þér fyrirmæli um.

Ef þú getur ekki tekið lyfið samkvæmt ávísun læknisins skaltu ræða tafarlaust við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt tafarlaust hafa samband við lækninn ef vart verður við einhverja af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

- sundl (mjög algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), náladofa, dofa eða sviða í höndum og fótum, erfiðleika við að ganga eðlilega (algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þetta geta verið einkenni um **kvilla í taugakerfi**.

Það getur verið að læknirinn ákveði að minnka skammtinn, gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir verið föl/ur og fundið fyrir þungum hjartslætti sem gætu verið einkenni fækkunar rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- flensulík einkenni með hita, sem gætu verið einkenni fækkunar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- flökurleiki eða uppsala (ógleði eða uppköst)
- niðurgangur
- hægðatregða
- verkir í vöðvum (vöðvaverkir)
- þreyta
- aukið magn lifrarensíma í blóðsýnum
- þyngdaraukning.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir átt auðveldara með að fá marbletti eða blæðingar, sem gætu verið einkenni fækkunar blóðflagna (blóðflagnafæð)
- breyting á bragðskyni (bragðtruflun)
- máttleysi í vöðvum
- aukið magn alkalísks fosfatasa í blóðsýnum (mjög algengt hjá börnum).

Tíðni ekki þekkt (ekki vitað hversu oft þær koma fyrir):

- þú gætir fundið fyrir samblandi af þreytu, verk ofarlega hægra megin í maganum, lysterleysi, ógleði eða uppköstum, gulnun húðar eða augna, auknum marblettum eða blæðingum og dökku þvagi. Þetta gætu verið einkenni lifrarástandamála.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VITRAKVI

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum glassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki nota lyfið ef vart verður við skemmdir á hylkjunum.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VITRAKVI inniheldur

Virka innihaldsefnið er larotrectinib.

Hvert VITRAKVI 25 mg hylki inniheldur 25 mg af larotrectinibi (sem súlfat).

Hvert VITRAKVI 100 mg hylki inniheldur 100 mg af larotrectinibi (sem súlfat).

Önnur innihaldsefni eru:

Hylki:

- Gelatín,
- Títantvíoxíð (E 171)

Prentblek:

- Skellakk, hvíttað vaxlaust
- Indígókarmín állakk (E 132)
- Títantvíoxíð (E 171)
- Própýlenglýkól (E 1520)
- Dímetíkón 1000

Lýsing á útliti VITRAKVI og innihald glassins

- VITRAKVI 25 mg fæst sem hvítt, ógegnsætt hart hylki úr gelatíni (18 mm að lengd x 6 mm að breidd), áletrað bláum BAYER krossi og „25 mg“ á botn hylkisins.
- VITRAKVI 100 mg fæst sem hvítt, ógegnsætt hart hylki úr gelatíni (22 mm að lengd x 7 mm að breidd), áletrað bláum BAYER krossi og „100 mg“ á botn hylkisins.

Hver askja inniheldur 1 glas úr plasti með barnalæsingu sem inniheldur 56 hörð hylki úr gelatíni.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn larotrectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Þessi fylgiseðill er settur fram eins og hann sé lesinn af þeim sem tekur lyfið. Ef þú gefur barninu þínu lyfið skaltu hafa í huga að átt er við barnið en ekki þig í textanum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI
3. Hvernig nota á VITRAKVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á VITRAKVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað

Við hverju VITRAKVI er notað

VITRAKVI inniheldur virka efnið larotrectinib.

Það er notað handa fullorðnum, unglíngum og börnum til að meðhöndla fóst æxli (krabbamein) á mismunandi stöðum í líkamanum, sem orsakast af breytingu í *NTRK*-geninu (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI er eingöngu notað þegar

- þessi krabbamein eru langt gengin eða hafa dreift sér til annarra hluta líkamans eða ef aðgerð til að fjarlægja krabbameinið er líkleg til að valda alvarlegum fylgikvillum **og**
- það eru engin viðunandi meðferðarúræði í boði.

Áður en þú færð VITRAKVI mun læknirinn framkvæma próf til þess að athuga hvort breyting hefur átt sér stað í *NTRK* geninu.

Hvernig VITRAKVI virkar

Hjá sjúklingum þar sem krabbameinið orsakast af breytingu í *NTRK* geninu, veldur breyting þessa gens því að líkaminn býr til óeðlilegt prótein sem nefnist TRK samrunaprótein, sem getur valdið stjórnláusum frumuvexti og krabbameini. VITRAKVI hindrar verkun TRK samrunapróteina og getur þannig hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsins. Það getur einnig hjálpað til við að minnka krabbameinið.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig VITRAKVI virkar eða hvers vegna því hefur verið ávísað skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI

Ekki má nota VITRAKVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir larotrectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Próf og athuganir

VITRAKVI getur aukið magn lifrarensímanna ALAT, ASAT og gallrauða í blóðinu. Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir fyrir meðferð og meðan á henni stendur til þess að athuga magn ALAT, ASAT og gallrauða og hversu vel lifrin starfar.

Notkun annarra lyfja samhliða VITRAKVI

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að sum lyf kunna að hafa áhrif á það hvernig VITRAKVI virkar eða VITRAKVI kann að hafa áhrif á virkni annarra lyfja.

Einkum skaltu láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf notuð til að meðhöndla sveppa- eða bakteríusýkingar sem nefnast itrakónasól, vorikónasól, klaritrómýsín, telitrómýsín, tróleandomýsín
- lyf notað til að meðhöndla Cushings heilkenni, sem nefnist ketókónasól
- lyf notuð til að meðhöndla HIV sýkingu sem nefnast atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír, sakínavír, rifabútín, efavírenz
- lyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist nefasódon
- lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki sem nefnist fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítal
- jurtalyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist jóhannesarjurt
- lyf notað til að meðhöndla berkla sem nefnist rifampicín
- lyf notað til að draga úr miklum verkjum sem nefnist alfentaníl
- lyf notuð til að koma í veg fyrir höfnun líffæris í kjölfar líffæraígræðslu sem nefnist sýklósporín, sírólímus, takrólímus
- lyf notað til að meðhöndla óeðlilegan hjartsláttartakt sem nefnist kínidín
- lyf notuð til að meðhöndla mígreni sem nefnist tvíhýdróergotamín, ergotamín
- lyf notað til að meðhöndla langtímaverki sem nefnist fentanýl
- lyf notað til að ná stjórn á ósjálfráðum hreyfingum eða hljóðum sem nefnist pímosíð.
- lyf sem gerir þér kleift að hætta að reykja sem nefnist búprópíón.
- lyf sem draga úr blóðsykri og nefnast repagliníð, tolbutamíð
- blóðþynnningarlyf sem nefnist warfarín
- lyf sem dregur úr myndun magasýru sem nefnist ómeprazól
- lyf notað til að ná stjórn á háum blóðþrýstingi, sem nefnist valsartan
- flokkur lyfja sem eru notuð til að lækka kólesteról í blóði, sem nefnist statín
- hormónalyf notuð til getnaðarvarnar, sjá kaflann „Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur“ hér fyrir neðan.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða þú ert ekki viss) skal ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Notkun VITRAKVI með mat eða drykk

Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku VITRAKVI stendur. Það er vegna þess að slíkt getur aukið magn VITRAKVI í líkamanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Þú átt ekki að nota VITRAKVI á meðgöngu vegna þess að áhrif VITRAKVI á ófætt barn eru ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur lyfið eða næstu 3 dagana eftir síðasta skammtinn. Þetta er vegna þess að ekki er þekkt hvort VITRAKVI berst í brjóstamjólki.

Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur

Konur þurfa að forðast að verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf.

Ef þú getur orðið þunguð, á læknirinn að framkvæma þungunarpróf áður en meðferðin er hafin.

Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku VITRAKVI stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammtinn, ef

- þú getur orðið þunguð. Ef þú notar hormónagetnaðarvarnir skalt þú einnig nota sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem smökk.
- þú hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð.

Spurðu lækinn um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

VITRAKVI kann að valda sundli eða þreytu. Ef slíkt gerist skaltu ekki aka, hjóla eða nota nein tæki eða vélar.

VITRAKVI inniheldur:

- **súkrósa:** getur skemmt tennur. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.
- 22 mg af **sorbitóli** í 1 ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir eða barnið séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.
- minna en 1 mmól (23 mg) af **natríum** í 5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust
- 1,2 mg af **própýlenglýkóli** í 1 ml skammti. Ef barnið er yngra en 4 vikna skal ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en það fær lyfið, sérstaklega ef barnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða etanól.
- **parahýdroxýbensóat:** það getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum)

3. Hvernig nota á VITRAKVI

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir (frá 18 ára)

- Ráðlagður skammtur af VITRAKVI er 100 mg (5 ml), tvisvar á dag.
- Læknirinn mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Börn og unglingar

- Læknir barnsins mun reikna út réttan skammt fyrir barnið á grundvelli hæðar þess og þyngdar.
- Ráðlagður hámarksskammtur er 100 mg (5 ml), tvisvar á dag.
- Læknir barnsins mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Hvernig taka á lyfið

- VITRAKVI má taka með eða án matar.
- Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku lyfsins stendur.
- Með lyfinu þarf að nota millistykki fyrir glas (28 mm að þvermáli) og sprautu sem hægt er að nota til að gefa lyf um munn. Nota á 1 ml sprautu með 0,1 ml kvörðun fyrir skammta sem eru minni en 1 ml. Nota á 5 ml sprautu með 0,2 ml kvörðun fyrir skammta sem eru 1 ml eða stærri.
 - Þrýstið loki glassins niður og snúið því rangsælis til að opna glasið.
 - Setjið millistykki í háls glassins og gangið úr skugga um að það sitji fast.
 - Þrýstið bullunni alveg inn í sprautuna og setjið sprautuna síðan í opið á millistykkinu. Snúið glasinu á hvolf.

- Fyllið sprautuna með litlu magni af lausn með því að draga bulluna niður og þrýsta svo bullunni upp til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunni.
- Togið bulluna niður að kvörðunarmarkinu sem jafngildir því magni sem lækurinn ávísaði í ml.
- Snúið glasinu upp þannig að það snúi rétt og takið sprautuna úr millistykkinu.
- Setjið sprautuna í munninn og beinið henni innan á kinnina svo hægt sé að gleypa lyfið á eðlilegan hátt. Þrýstið bullunni hægt inn.
- Setjið lokið á glasið og lokið glasinu vel. Látið millistykkið vera á glasinu.

Ef á þarf að halda má gefa VITRAKVI með sondu um nef. Spyrjið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing nánar um hvernig það fer fram.

Ef tekinn er stærri skammtur VITRAKVI en mælt er fyrir um

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing eða farðu tafarlaust á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef skammtur gleymist af VITRAKVI

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða ef þú kastar upp eftir töku lyfsins. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota VITRAKVI

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að taka VITRAKVI eins lengi og lækurinn gefur þér fyrirmæli um.

Ef þú getur ekki tekið lyfið samkvæmt ávísun læknisins skaltu ræða tafarlaust við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt **tafarlaust hafa samband við lækinn** ef vart verður við einhverja af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

- sundl (mjög algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), náladofa, dofa eða sviða í höndum og fótum, erfiðleika við að ganga eðlilega (algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þetta geta verið einkenni um **kvilla í taugakerfi**.

Það getur verið að lækurinn ákveði að minnka skammtinn, gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir verið fól/ur og fundið fyrir þungum hjartslætti sem gætu verið einkenni fækkunar rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- flensulík einkenni með hita, sem gætu verið einkenni fækkunar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- flökurleiki eða uppsala (ógleði eða uppköst)
- niðurgangur
- hægðatregða
- verkir í vöðvum (vöðvaverkir)
- þreyta
- aukið magn lifrarensíma í blóðsýnum
- þyngdaraukning.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir átt auðveldara með að fá marbletti eða blæðingar, sem gætu verið einkenni fækkunar blóðflagna (blóðflagnafæð)
- breyting á bragðskyni (bragðtruflun)
- máttleysi í vöðvum
- aukið magn alkalísks fosfata í blóðsýnum (mjög algengt hjá börnum).

Tíðni ekki þekkt (ekki vitað hversu oft þær koma fyrir):

- þú gætir fundið fyrir samblandi af þreytu, verk ofarlega hægra megin í maganum, lysterleysi, ógleði eða uppköstum, gulnun húðar eða augna, auknum marblettum eða blæðingum og dökku þvagi. Þetta gætu verið einkenni lifrarvandamála.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VITRAKVI

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum glassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Þegar glasið hefur verið rofið þarf að nota lyfið innan 30 daga.
- Ekki taka lyfið ef glasið eða skruflok glassins virðast skemmt eða ef það lítur út fyrir að hafa lekið.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VITRAKVI inniheldur

Virka innihaldsefnið er larotrectinib.

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af larotrectinibi (sem súlfat).

Önnur innihaldsefni eru:

- Hreinsað vatn
- Súkrósi
- Hýdroxýprópýl betadex 0,69
- Glýseról (E 422)
- Sorbitól (E 420)
- Natríum sítrat (E 331)
- Natríum tvívetnisfosfat tvíhýdrat (E 339)
- Sítrónusýra (E 330)
- Própýlenglýkól (E 1520)
- Kalíum sorbat (E 202)
- Metýl parahýdroxýbensóat (E 218)
- Sítrusbragðefni
- Náttúruleg bragðefni

Sjá frekari upplýsingar í „VITRAKVI inniheldur“ í kafla 2.

Lýsing á útliti VITRAKVI og innihald glassins

VITRAKVI er tær, gul eða appelsínugul mixtúra, lausn.

Hver askja inniheldur 1 glas úr gleri með barnalæsingu sem inniheldur 100 ml af mixtúru, lausn.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

VITRAKVI 20 mg/ml mixtúra, lausn larotrectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Þessi fylgiseðill er settur fram eins og hann sé lesinn af þeim sem tekur lyfið. Ef þú gefur barninu þínu lyfið skaltu hafa í huga að átt er við barnið en ekki þig í textanum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI
3. Hvernig nota á VITRAKVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á VITRAKVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um VITRAKVI og við hverju það er notað

Við hverju VITRAKVI er notað

VITRAKVI inniheldur virka efnið larotrectinib.

Það er notað handa fullorðnum, unglíngum og börnum til að meðhöndla fóst æxli (krabbamein) á mismunandi stöðum í líkamanum, sem orsakast af breytingu í *NTRK*-geninu (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI er eingöngu notað þegar

- þessi krabbamein eru langt gengin eða hafa dreift sér til annarra hluta líkamans eða ef aðgerð til að fjarlægja krabbameinið er líkleg til að valda alvarlegum fylgikvillum **og**
- það eru engin viðunandi meðferðarúræði í boði.

Áður en þú færð VITRAKVI mun læknirinn framkvæma próf til þess að athuga hvort breyting hefur átt sér stað í *NTRK* geninu.

Hvernig VITRAKVI virkar

Hjá sjúklingum þar sem krabbameinið orsakast af breytingu í *NTRK* geninu, veldur breyting þessa gens því að líkaminn býr til óeðlilegt prótein sem nefnist TRK samrunaprótein, sem getur valdið stjórnlausum frumuvexti og krabbameini. VITRAKVI hindrar verkun TRK samrunapróteina og getur þannig hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsins. Það getur einnig hjálpað til við að minnka krabbameinið.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig VITRAKVI virkar eða hvers vegna því hefur verið ávísað skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota VITRAKVI

Ekki má nota VITRAKVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir larotrectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Próf og athuganir

VITRAKVI getur aukið magn lifrarensímanna ALAT, ASAT og gallrauða í blóðinu. Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir fyrir meðferð og meðan á henni stendur til þess að athuga magn ALAT, ASAT og gallrauða og hversu vel lifrin starfar.

Notkun annarra lyfja samhliða VITRAKVI

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að sum lyf kunna að hafa áhrif á það hvernig VITRAKVI virkar eða VITRAKVI kann að hafa áhrif á virkni annarra lyfja.

Einkum skaltu láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf notuð til að meðhöndla sveppa- eða bakteríusýkingar sem nefnast itrakónasól, vorikónasól, klaritrómýsín, telitrómýsín, tróleandomýsín
- lyf notað til að meðhöndla Cushings heilkenni, sem nefnist ketókónasól
- lyf notuð til að meðhöndla HIV sýkingu sem nefnast atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír, sakínavír, rifabútín, efavírenz
- lyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist nefasódon
- lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki sem nefnist fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítal
- jurtalyf notað til að meðhöndla þunglyndi sem nefnist jóhannesarjurt
- lyf notað til að meðhöndla berkla sem nefnist rifampicín
- lyf notað til að draga úr miklum verkjum sem nefnist alfentaníl
- lyf notuð til að koma í veg fyrir höfnun líffæris í kjölfar líffæraígræðslu sem nefnist sýklósporín, sírólímus, takrólímus
- lyf notað til að meðhöndla óeðlilegan hjartsláttartakt sem nefnist kínidín
- lyf notuð til að meðhöndla mígreni sem nefnist tvíhýdróergotamín, ergotamín
- lyf notað til að meðhöndla langtímaverki sem nefnist fentanýl
- lyf notað til að ná stjórn á ósjálfráðum hreyfingum eða hljóðum sem nefnist pímosíð.
- lyf sem gerir þér kleift að hætta að reykja sem nefnist búprópíón.
- lyf sem draga úr blóðsykri og nefnast repagliníð, tolbutamíð
- blóðþynnningarlyf sem nefnist warfarín
- lyf sem dregur úr myndun magasýru sem nefnist ómeprazól
- lyf notað til að ná stjórn á háum blóðþrýstingi, sem nefnist valsartan
- flokkur lyfja sem eru notuð til að lækka kólesteról í blóði, sem nefnist statín
- hormónalyf notuð til getnaðarvarnar, sjá kaflann „Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur“ hér fyrir neðan.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða þú ert ekki viss) skal ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Notkun VITRAKVI með mat eða drykk

Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku VITRAKVI stendur. Það er vegna þess að slíkt getur aukið magn VITRAKVI í líkamanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Þú átt ekki að nota VITRAKVI á meðgöngu vegna þess að áhrif VITRAKVI á ófætt barn eru ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur lyfið eða næstu 3 dagana eftir síðasta skammtinn. Þetta er vegna þess að ekki er þekkt hvort VITRAKVI berst í brjóstamjólki.

Getnaðarvarnir – fyrir karla og konur

Konur þurfa að forðast að verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf.

Ef þú getur orðið þunguð, á læknirinn að framkvæma þungunarpróf áður en meðferðin er hafin.

Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku VITRAKVI stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammtinn, ef

- þú getur orðið þunguð. Ef þú notar hormónagetnaðarvarnir skalt þú einnig nota sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem smökk.
- þú hefur kynmök við konu sem getur orðið þunguð.

Spurðu lækinn um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

VITRAKVI kann að valda sundli eða þreytu. Ef slíkt gerist skaltu ekki aka, hjóla eða nota nein tæki eða vélar.

VITRAKVI inniheldur:

- 2 mg af **natríumbensóati** í 1 ml.
- minna en 1 mmól (23 mg) af **natríum** í 5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust

3. Hvernig nota á VITRAKVI

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir (frá 18 ára)

- Ráðlagður skammtur af VITRAKVI er 100 mg (5 ml), tvisvar á dag.
- Læknirinn mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Börn og unglingar

- Læknir barnsins mun reikna út réttan skammt fyrir barnið á grundvelli hæðar þess og þyngdar.
- Ráðlagður hámarksskammtur er 100 mg (5 ml), tvisvar á dag.
- Læknir barnsins mun endurmeta skammtinn og breyta honum eftir þörfum.

Hvernig taka á lyfið

- VITRAKVI má taka með eða án matar.
- Ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á töku lyfsins stendur.
- Með lyfinu þarf að nota millistykki fyrir glas (28 mm að þvermáli) og sprautu sem hægt er að nota til að gefa lyf um munn. Nota á 1 ml sprautu með 0,1 ml kvörðun fyrir skammta sem eru minni en 1 ml. Nota á 5 ml sprautu með 0,2 ml kvörðun fyrir skammta sem eru 1 ml eða stærri.
 - Þrýstið loki glassins niður og snúið því rangsælis til að opna glasið.
 - Setjið millistykki í háls glassins og gangið úr skugga um að það sitji fast.
 - Þrýstið bullunni alveg inn í sprautuna og setjið sprautuna síðan í opið á millistykkinu. Snúið glasinu á hvolf.
 - Fyllið sprautuna með litlu magni af lausn með því að draga bulluna niður og þrýsta svo bullunni upp til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunni.
 - Togið bulluna niður að kvörðunarkerkinu sem jafngildir því magni sem læknirinn ávísaði í ml.
 - Snúið glasinu upp þannig að það snúi rétt og takið sprautuna úr millistykkinu.
 - Setjið sprautuna í munninn og beinið henni innan á kinnina svo hægt sé að gleypa lyfið á eðlilegan hátt. Þrýstið bullunni hægt inn.
 - Setjið lokið á glasið og lokið glasinu vel. Látið millistykkið vera á glasinu.

Ef á þarf að halda má gefa VITRAKVI með sondu um nef. Spyrjið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing nánar um hvernig það fer fram.

Ef tekinn er stærri skammtur VITRAKVI en mælt er fyrir um

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing eða farðu tafarlaust á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef skammtur gleymist af VITRAKVI

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða ef þú kastar upp eftir töku lyfsins. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota VITRAKVI

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að taka VITRAKVI eins lengi og lækirinn gefur þér fyrirmæli um.

Ef þú getur ekki tekið lyfið samkvæmt ávísun læknisins skaltu ræða tafarlaust við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt **tafarlaust hafa samband við lækinn** ef vart verður við einhverja af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

- sundl (mjög algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), náladofa, dofa eða sviða í höndum og fótum, erfiðleika við að ganga eðlilega (algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þetta geta verið einkenni um **kvilla í taugakerfi**.

Það getur verið að lækirinn ákveði að minnka skammtinn, gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir verið föl/ur og fundið fyrir þungum hjartslætti sem gætu verið einkenni fækkunar rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- flensulík einkenni með hita, sem gætu verið einkenni fækkunar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- flökurleiki eða uppsala (ógleði eða uppköst)
- niðurgangur
- hægðatregða
- verkir í vöðvum (vöðvaverkir)
- þreyta
- aukið magn lifrarensíma í blóðsýnum
- þyngdaraukning.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þú gætir átt auðveldara með að fá marbletti eða blæðingar, sem gætu verið einkenni fækkunar blóðflagna (blóðflagnafæð)
- breyting á bragðskyni (bragðtruflun)
- máttleysi í vöðvum
- aukið magn alkalísks fosfatasa í blóðsýnum (mjög algengt hjá börnum).

Tíðni ekki þekkt (ekki vitað hversu oft þær koma fyrir):

- Þú gætir fundið fyrir samblandi af þreytu, verk ofarlega hægra megin í maganum, lystarleysi, ógleði eða uppköstum, gulnun húðar eða augna, auknum marblettum eða blæðingum og dökku þvagi. Þetta gætu verið einkenni lifrарvandanála.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VITRAKVI

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum glassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Þegar glasið hefur verið rofið þarf að nota lyfið innan 10 daga.
- Ekki taka lyfið ef glasið eða skrúflok glassins virðast skemmt eða ef það lítur út fyrir að hafa lekið.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VITRAKVI inniheldur

Virka innihaldsefnið er larotrectinib.

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af larotrectinibi (sem súlfat).

Önnur innihaldsefni eru:

- Hreinsað vatn
- Hýdroxýprópýl betadex 0,69
- Súkralósi (E 955)
- Natríum sítrat (E 331)
- Natríumbensóat (E 211)
- Jarðarberjabragðefni
- Sítrónusýra (E 330)

Sjá frekari upplýsingar í „VITRAKVI inniheldur“ í kafla 2.

Lýsing á útliti VITRAKVI og innihald glassins

VITRAKVI er litlaus, gul, appelsínugul, rauð eða brúnleit mixtúra, lausn.

Hver askja inniheldur 2 glös úr gleri með barnalæsingu, sem hvort inniheldur 50 ml af mixtúru, lausn.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.