

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova

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

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova

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

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

VITRAKVI-hoidon saa aloittaa syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

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

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Ottamatta jäänyt annos

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

Annoksen muuttaminen

Kaikkien asteen 2 haittavaikutusten kohdalla hoidon jatkaminen voi olla tarkoituksenmukaista, mutta potilaan vointia on seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistua siitä, että haittavaikutukset eivät voimistu.

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, jotka eivät liity maksa-arvojen poikkeavuuksiin:

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

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

Taulukko 1: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset tapauksissa, joissa VITRAKVI-hoidon aikana ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset ja hoito maksa-arvojen poikkeavuuksien yhteydessä

Laboratorioarvot	Suosittelut toimet
Asteen 2 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 3 \times \text{ULN}$ ja $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Laboratoriokokeet on toistettava tiiviisti asteen 2 toksisuuden havaitsemisen jälkeen arvojen korjaantumiseen asti mahdollisen hoitotauon tai annoksen pienentämisen tarpeellisuuden määrittämiseksi.
Asteen 3 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 5 \times \text{ULN}$ ja $\leq 20 \times \text{ULN}$) tai Asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 20 \times \text{ULN}$) sekä bilirubiini $< 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä. - Jos haittavaikutus häviää, hoito aloitetaan uudelleen suositeltujen annosmuutosten mukaisesti yhtä tasoa alemmalla annoksella. Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.
ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä ja maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. - Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. - Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Jos hoitoa jatketaan, se on aloitettava uudelleen yhtä tasoa alemmalla annoksella. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti hoidon uudelleenaloituksen jälkeen. - Hoito on keskeytettävä pysyvästi, jos haittavaikutus uusiutuu hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.

ALAT alaniiniaminotransferaasi
ASAT aspartaattiaminotransferaasi
ULN normaaliarvojen yläraja

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

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

Antotapa

VITRAKVI on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho eri kasvaintyypeissä

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

Neurologiset haittavaikutukset

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

Maksatoksisuus

Larotrektrinibia saavilla potilailla on todettu maksa-arvojen poikkeavuuksia, kuten alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT), alkalisen fosfataasiarvon (AFOS) ja bilirubiiniarvon nousua (ks. kohta 4.8). Suurin osa ALAT- ja ASAT-arvojen noususta tapahtui 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ normaaliarvojen yläraja (ULN). Jos potilaalla esiintyy maksan transaminaasiarvojen nousua, VITRAKVI-hoito on keskeytettävä, annosta on muutettava tai hoito on lopetettava pysyvästi haitan vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintaa, mukaan lukien ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvoja, on tarkkailtava ennen ensimmäisen annoksen antamista, sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden ajan, sen jälkeen kuukausittain seuraavien 6 hoitokuukauden ajan sekä sen jälkeen määräajoin hoidon aikana. Jos potilaalla esiintyy transaminaasiarvojen nousua, maksa-arvot on mitattava tätä useammin (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP3A4/P-gp-indusioijien kanssa

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

Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset larotreklinibiin

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

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

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

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

CYP3A:n ja P-gp:n indusioijien vaikutus larotreklinibiin

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

Larotreklinibin vaikutukset muihin aineisiin

Larotreklinibin vaikutus CYP3A:n substraatteihin

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

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

Larotrektrinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemiin entsyymeihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on PXR:n säätelemien entsyymien heikko indusoija (esim. CYP2C-perhe ja UGT). Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattien (repaglinidi, varfariini, tolbutamidi tai omepratsoli) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Hormonaaliset raskauden ehkäisy menetelmät

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

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

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa larotrektrinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö larotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

Larotrektrinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä VITRAKVI-valmisteen haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat esiintymistiheydeltään laskevassa suuruusjärjestyksessä ALAT-arvon nousu (35 %), ASAT-arvon nousu (32 %), oksentelu (29 %), anemia (28 %), ummetus (27 %), ripuli (26 %), pahoinvointi (23 %), uupumus (22 %) ja heitehuimaus (20 %).

Suurin osa haittavaikutuksista oli asteen 2 tai 3 haittavaikutuksia. Aste 4 oli korkein ilmoitettu aste, ja se koski seuraavia haittavaikutuksia: neutrofiilimäärän lasku (2 %), ALAT-arvon nousu (1 %), ASAT-arvon nousu, leukosyyttimäärän lasku, verihiutalemäärän lasku, lihasheikkous ja veren alkalisen fosfataasin nousu (kukin < 1 %). Seuraavien haittavaikutusten kohdalla aste 3 oli korkein ilmoitettu aste: anemia (6 %), painon nousu (4 %), ripuli (3 %), kävelyhäiriö ja oksentelu (molemmat 1 %) ja uupumus, heitehuimaus, parestesia, pahoinvointi, myalgia ja ummetus (kukin < 1 %).

2 %:lla potilaista VITRAKVI-hoito lopetettiin pysyvästi hoidon aikana ilmaantuneiden haittavaikutusten vuoksi (2 tapausta neutrofiilimäärän laskua, ALAT-arvon nousua ja ASAT-arvon nousua, 1 tapaus kävelyhäiriötä ja lihasheikkoutta). Annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa ilmeni hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Luettelo haittavaikutuksista

VITRAKVI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 361 potilaalla, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä, yhdessä meneillään olevista kolmesta kliinisestä tutkimuksesta: tutkimukset 1 ja 2 ("NAVIGATE") sekä 3 ("SCOUT") sekä markkinoille tulon jälkeen. Turvallisuusanalyysin koko populaatio koostui potilaista, joiden mediaani-ikä oli 39,0 vuotta (vaihteluväli: 0 - 90), ja joista 37 % oli pediatriasia potilaita. Turvallisuusanalyysin koko populaation (n=361) hoitoajan mediaani oli 13,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,1 - 76,4).

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla (n=361) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3 ja taulukossa 4.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain.

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

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla potilailla (turvallisuusanalyysin koko populaatio = 361) ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Kaikki asteet	Asteet 3 ja 4
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	
	Yleinen	Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Anemia

			Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ^a Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) ^{a, b}
	Melko harvinainen		Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia) ^{a, b}
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus	
	Yleinen	Kävelyhäiriö Parestesia	Kävelyhäiriö
	Melko harvinainen		Heitehuimaus Parestesia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	
	Yleinen	Makuhäiriö ^c	Ripuli
	Melko harvinainen		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksavaurio ^d	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu	
	Yleinen	Lihashyökkös	
	Melko harvinainen		Lihaskipu Lihashyökkös ^{a, b}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	
	Melko harvinainen		Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	
	Yleinen	Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu ^a Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu ^a Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)
	Melko harvinainen		Veren alkalisen fosfataasin nousu ^{a, b}

^a asteen 4 haittavaikutuksia raportoitiin

^b kunkin asteen yleisyys oli < 1 %

^c ”makuhäiriö” sisältää suositellut termit ”dysgeusia” ja ”makuhäiriö”

^d sisältää tapaukset, joissa ALAT/ASAT oli $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini $\geq 2 \times \text{ULN}$

Taulukko 4: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla (n = 135), kaikki asteet

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Imeväisikäiset ja pikkulapset (n=43) ^a	Lapset (n=67) ^b	Nuoret (n=25) ^c	Pediatriset potilaat (n=135)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia	Anemia	Anemia	Anemia

		Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)
	Yleinen		Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	
Hermosto	Hyvin yleinen			Heitehuimaus	
	Yleinen	Heitehuimaus	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö	Parestesia Kävelyhäiriö	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli
	Yleinen		Makuhäiriö		Makuhäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen		Lihaskipu	Lihaskipu	Lihaskipu
	Yleinen		Lihasjeikkous	Lihasjeikkous	Lihasjeikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	Uupumus	Uupumus	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu

^a Imeväisikäiset/pikkulapset (28 päivää - 23 kuukautta): 5 asteen 4 haittavaikutusta neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ja 2 veren alkalisen fosfataasin nousua raportoitiin. Asteen 3 haittavaikutuksia mukaan lukien 11 tapausta, joissa neutrofiilimäärä laski (neutropenia), 4 ALAT-arvon nousutapausta, 3 anemiatapausta ja painonnousutapausta (painon epänormaali lisääntyminen) ja 2 AFOS-arvon nousutapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta sekä 1 ASAT-arvon nousutapausta.

^b Lapset (2 - 11 vuotta): 1 asteen 4 haittavaikutus, leukosyyttimäärän lasku, raportoitiin. 8 asteen 3 tapausta, neutrofiilimäärän lasku (neutropenia), 2 anemiatapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta ja 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, kävelyhäiriö, painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen), parestesia sekä lihaskipu, raportoitiin.

^c Nuoret (12 – < 18 vuotta): asteen 4 haittavaikutusta ei raportoitu. Asteen 3 haittavaikutuksia raportoitiin 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, uupumus, kävelyhäiriö ja lihasjeikkous.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset haittavaikutukset

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361) asteeltaan korkeimmat havaitut neurologiset haittavaikutukset olivat asteen 3 tai 4 tapahtumia, joita havaittiin 10 potilaalla (3 %) ja joita olivat kävelyhäiriö (4 potilasta, 1 %), heitehuimaus (3 potilasta, < 1 %) ja parestesia (3 potilasta, < 1 %). Kokonaisesiintyvyydet olivat seuraavat: huimaus 20 %, parestesia 6 % ja kävelyhäiriö 5 %. Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita neurologisia haittavaikutuksia olivat heitehuimaus (1 %), kävelyhäiriö (< 1 %) ja parestesia (< 1 %). Yksi potilas keskeytti hoidon lopullisesti johtuen asteen 3 kävelyhäiriöstä. Yhtä tapausta lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa, joissa hoitovasteesta oli näyttöä, hoitoa pystyttiin jatkamaan annosta pienentämällä ja/tai antoväliä harventamalla (ks. kohta 4.4).

Maksatoksisuus

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla on todettu maksa-arvojen, kuten ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen, poikkeavuuksia.

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361), asteeltaan korkein havaittu transaminaasin nousu oli asteen 4 ALAT-arvon nousu 7 potilaalla (2 %) ja ASAT-arvon nousu 4 potilaalla (1 %). Asteen 3 ALAT-arvon nousu havaittiin 25 potilaalla (7 %) ja ASAT-arvon nousu 22 potilaalla (6 %). Suurin osa asteen 3 nousuista ilmaantui kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja palautui asteeseen 1 kuukauteen 3 - 4 mennessä. Asteen 2 ALAT-arvon nousuja havaittiin 35 potilaalla (10 %) ja ASAT-arvon nousuja 32 potilaalla (9 %) sekä asteen 1 ALAT-arvon nousuja havaittiin 173 potilaalla (48 %) ja ASAT-arvon nousuja 177 potilaalla (49 %).

Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita ALAT-arvon nousuja esiintyi 24 potilaalla (7 %) ja vastaavia ASAT-arvon nousuja 21 potilaalla (6 %) (ks. kohta 4.4). Kaksi potilasta lopetti hoidon pysyvästi: yksi potilas asteen 3 ASAT-arvon nousun ja yksi potilas asteen 3 ALAT-arvon nousun vuoksi.

Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ ULN. Joissakin tapauksissa VITRAKVI-hoito keskeytettiin ja aloitettiin uudelleen pienemmällä annoksella, ja joissakin tapauksissa hoito lopetettiin pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

VITRAKVI-valmistetta saaneista 361 potilaasta 135 potilasta (37 %) oli < 18 vuoden ikäisiä (n=13 < 3 kuukauden ikäisiä, n=4 ≥ 3 kuukauden - < 6 kuukauden ikäisiä, n=17 ≥ 6 kuukauden - < 12 kuukauden ikäisiä, n=9 ≥ 12 kuukauden - < 2 vuoden ikäisiä, n=31 ≥ 2 vuoden - < 6 vuoden ikäisiä, n=36 ≥ 6 vuoden - < 12 vuoden ikäisiä, n=25 ≥ 12 vuoden - < 18 vuoden ikäisiä).

Haittavaikutuksista suurin osa oli asteen 1 ja 2 haittavaikutuksia ja ne korjautuivat ilman VITRAKVI-annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia havaittiin yleensä useammin alle 6-vuotiailla potilailla. Niitä raportoitiin 69 %:lla alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista ja 44 %:lla potilaista iältään ≥ 3 kuukautta - < 6 vuotta. Neutrofiilimäärän laskun on raportoitu johtaneen lääkkeen käytön lopettamiseen, annostuksen muuttamiseen ja keskeyttämiseen.

Iäkkäät

Niistä turvallisuusanalyysin koko populaation muodostaneesta 361 potilaasta, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta, 69 potilasta (19 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 22 potilasta (6 %) oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Iäkkäiden potilaiden (≥ 65 -vuotiaat) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen nuoremmilla potilailla havaitun kanssa. Haittavaikutuksista heitehuimausta (30 % vs. 28 % kaikilla aikuisilla), anemiaa (35 % vs. 27 % kaikilla aikuisilla), ripulia (25 % vs. 22 % kaikilla aikuisilla), lihasheikkoutta (13 % vs. 10 % kaikilla aikuisilla), verihiutalemäärän laskua (12 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla), kävelyhäiriötä (9 % vs. 5 % kaikilla aikuisilla) ja makuhäiriöitä (9 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla) esiintyi yleisemmin 65-vuotiailla ja vanhemmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX12.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho

Yleiskatsaus tutkimuksiin

VITRAKVI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmessa, syöpää sairastaville aikuisille ja pediatriisille potilaille suoritetussa avoimessa, yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (taulukko 5). Tutkimukset jatkuvat yhä.

Tutkimukseen 1 ja tutkimukseen 3 ("SCOUT") saivat osallistua potilaat, joilla oli dokumentoitu *NTRK*-fuusiogeneeni tai joilla ei ollut sitä. Tutkimukseen 2 ("NAVIGATE") otetuilla potilailla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Tehon yhdistettyyn ensisijaiseen analyysijoukkoon oli otettu näistä kolmesta tutkimuksesta mukaan 302 potilasta, joilla oli *TRK*-fuusiopositiivinen syöpä. Mukaan otetuilla potilailla oli RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitu, mitattavissa oleva sairaus, muu kuin keskushermostossa oleva primaarikasvain ja he olivat saaneet vähintään yhden annoksen larotrektrinibia heinäkuusta 2023 lähtien. Näiden potilaiden oli täytynyt saada edeltävä syöpätyypin ja syövän vaiheen mukainen standardihoito tai tutkijan arvioon perustuen heidän olisi täytynyt käydä läpi radikaali leikkaus (kuten esimerkiksi raaja-amputaatio, kasvojen resektio tai halvaukseen johtava toimenpide), tai oli todennäköistä, että he eivät olisi pitkälle edenneen sairautensa vuoksi sietäneet käytettävissä olevia vakiohoitoja tai saaneet niistä kliinisesti merkittävää hyötyä. Tärkeimmät tehon päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) määrittelemät kokonaisvasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Lisäksi 55:ä potilasta, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia ja mitattavissa oleva sairaus lähtötilanteessa, hoidettiin tutkimuksessa 2 ("NAVIGATE") ja tutkimuksessa 3 ("SCOUT").

Neljäkymmentä 55 potilaasta, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, olivat saaneet aiemmin syöpähoitoa (leikkaus, sädehoito ja/tai aiempi systeeminen hoito). Tutkija arvioi kasvainvasteet käyttäen RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä.

NTRK-fuusiogeenit identifioitiin kudoksenäytteistä käyttämällä seuraavia molekulaarisia testimenetelmiä: uuden sukupolven sekvensointi (NGS) 320 potilaalla, polymeerasiketjureaktio (PCR) 14 potilaalla, fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio (FISH) 18 potilaalla ja muu testimenetelmä (sekvensointi, NanoString, Sanger-sekvensointi tai kromosomisiru) 5 potilaalla.

Taulukko 5: Tehon analyysihin mukaan otetut kiinteiden ja primaaristen keskushermoston kasvainten kliiniset tutkimukset

Tutkimuksen nimi, asetelma ja potilasjoukko	Annos ja lääkemuoto	Tehon analyysiin mukaan otetut kasvaintyyppit	n
Tutkimus 1 NCT02122913 - Vaiheen 1 avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; laajennuskohortti edellytti kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeeni - Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaita), joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeeni	Annokset, joiden suuruus on enintään 200 mg kerran tai kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Kilpirauhanen (n=4) Sylkirauhanen (n=3) GIST (n=2) ^a Pehmytkudossarkooma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Tuntematon primaarinen syöpä (n=1)	13
Tutkimus 2 ”NAVIGATE” NCT02576431 - Vaiheen 2 monikansallinen avoin kasvaimien ns. koritutkimus ("basket" study) - Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeeni	100 mg kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Pehmytkudossarkooma (n=28) Kilpirauhanen (n=26) ^b Sylkirauhanen (n=24) Paksusuoli (n=24) Keskushermosto, primaarinen (n=19) Melanooma (n=10) ^b Rinta, ei-sekretorinen (n=9) ^b Haima (n=7) Rinta, sekretorinen (n=5) Kolangiokarsinooma (n=4) GIST (n=3) ^a Maha (n=3) Eturauhanen (n=2) Umpilisäke, epätyypillinen karsinoidi keuhkosityöpä, osteosarkooma, kohdunkaula, maksa ^e , pohjukaissuoli, korvakäytävä ^b , ruokatorvi, SCLC ^{b, d} , peräsuoli, kivekset ^b , kateenkorva, tuntematon primaarinen syöpä, uroteeli, kohtu (kutakin n=1)	208
Tutkimus 3 ”SCOUT” NCT02637687 Vaiheen 1/2 monikansallinen, avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; Vaiheen 2 laajennuskohortti edellytti pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia,	Annokset, joiden suuruus on enintään 100 mg/m ² kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Infantiili fibrosarkooma (n=49) Pehmytkudossarkooma (n=42) ^b Primaarinen keskushermosto (n=36)	136

joissa oli <i>NTRK</i> -fuusiogeeni, mukaan lukien paikallisesti edennyt infantiili fibrosarkooma • Vastasyntyneet - 21 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat, joilla oli pitkälle edennyt syöpä tai primaarisia keskushermoston kasvaimia		Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (n=2) Osteosarkooma (n=2) Rinta, sekretorinen, kohdunkaula, lipofibromatoosi, melanooma, kilpirauhanen (kutakin n=1)	
Potilaiden kokonaismäärä (n)			357

* käsittää 302 potilasta, joilla IRC on arvioinut kasvainvasteen ja 55 potilasta, joilla on primaarisia keskushermoston kasvaimia (mukaan lukien astrosytooma, ganglioglioma, glioblastooma, gliooma, glioneuronaaliset kasvaimet, neuronaaliset ja sekamuotoiset neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet ja primitiivinen neuro-ektodermaalinen kasvain, ei spesifinen) ja joilla tutkija on arvioinut kasvainvasteen

^a GIST: ruoansulatuskanavan stroomakasvain

^b aivoissa olevia metastaaseja havaittiin joillakin potilailla seuraavissa kasvaintyypeissä: keuhkot (NSCLC, SCLC), kilpirauhanen, melanooma, rintaa (ei-sekretorinen), korvakäytävä, pehmytkudossarkooma ja kivekset

^c NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

^d SCLC: pienisoluinen keuhkosityöpä

^e hepatosellulaarinen karsinooma

Yhdistettyyn analyysiin otettujen 302 potilaan, joilla oli kiinteitä kasvaimia, joissa oli *NTRK*-fuusiogeeni, ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä 44 vuotta (vaihteluväli 0 - 90 vuotta); 33 % < 18-vuotiaita ja 67 % ≥ 18-vuotiaita; 55 % valkoihoisia ja 47 % miehiä; ja ECOG PS 0 - 1 (88 %), 2 (10 %) tai 3 (2 %). Yhdeksänkymmentäyksi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi terapiaksi. Näistä 71 % oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa mediaanin ollessa 1 aiemmin saatu hoito. Kaikista potilaista 26 % ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä terapiaa. Näillä 302 potilaalla yleisimmät kasvaintyyppit olivat pehmytkudossarkooma (24 %) infantiili fibrosarkooma (16 %), keuhkosityöpä (11 %), kilpirauhasen syöpä (10 %), sylkirauhaskasvain (9 %) ja paksusuolisyöpä (8 %).

Lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet 55 potilaalle, joilla oli keskushermoston kiinteä kasvain, joissa oli tutkijan mukaan *NTRK*-fuusiogeeni, olivat seuraavat: mediaani-ikä 11 vuotta (vaihteluväli 0 - 79 vuotta); 38 potilasta < 18-vuotiaita ja 17 potilasta ≥ 18-vuotiaita, 36 potilasta valkoihoisia ja 27 potilasta miespuolisia ja ECOG PS 0 - 1 (47 potilasta) tai 2 (5 potilasta). 52 potilasta (95 %) olivat saaneet aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi hoidoksi. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaani oli 1.

Tehoa koskevat tulokset

Taulukoissa 6 ja 7 esitetään seuraavat yhdistetyt tehoa koskevat tulokset: kokonaisvasteprocentti, vasteen kesto ja aika ensimmäiseen vasteeseen ensisijaisessa analyysijoukossa (n=302) sekä myöhemmin (*post-hoc*) lisätyt primaariset keskushermostokasvaimet (n=55) muodostaen yhdistetyn joukon (n=357).

Taulukko 6: Kiinteiden kasvainten yhdistetyt tehoa koskevat tulokset mukaan lukien ja pois lukien primaariset keskushermoston kasvaimet

Tehon parametri	Kiinteiden kasvainten analyysi pois lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=302)^a	Kiinteiden kasvainten analyysi, mukaan lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=357)^{a, b}
Kokonaisvasteprocentti (ORR) % (n) [95 % CI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54, 64]
Täydellinen vaste (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Täydellinen patologinen vaste ^c	6 % (17)	5 % (17)
Osittainen vaste (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Vasteen kesto (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% joissa kesto ≥ 12 kuukautta	79 %	78 %
% joissa kesto ≥ 24 kuukautta	67 %	65 %
% joissa kesto ≥ 36 kuukautta	55 %	54 %
% joissa kesto ≥ 48 kuukautta	48 %	47 %

+ merkitsee edelleen jatkuva

^a Riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi koskien kiinteitä kasvaimia, primaariset keskushermostokasvaimet pois lukien, RECIST v1.1 -kriteerien mukaan (302 potilasta).

^b Tutkijan arviointi, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä ja joka koski primaarisia keskushermostokasvaimia (55 potilasta).

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

Taulukko 7: Kokonaisvasteprosentti ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin*

Kasvaintyyppi	Potilaat (n=357)	Kokonaisvasteprosentti ^a		Vasteen kesto			
		%	95 % CI	≥ 12 kk	≥ 24 kk	≥ 36 kk	Vaihteluväli (kk)
Pehmytkudos-sarkooma	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primaarinen keskushermosto-kasvain	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantiili fibrosarkooma	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Keuhkot	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Kilpirauhanen	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Sylkirauhanen	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Paksusuoli	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Rinta	15						
Ei-sekretorinen ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekretorinen ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanooma	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Haima	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Ruoansulatuskanavan stroomakasvain	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Osteosarkooma	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Kohdunkaula	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Tuntematon primaarinen syöpä	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Korvakäytävä	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

NR = ei saavutettu (not reached)

* seuraavista kasvaintyypeistä ei ole saatavilla tietoja: kolangiokarsinooma (n=4), maha (n=3), eturauhanen (n=2), umpilisäke, maksa, pohjukaissuoli, lipofibromatoosi, ruokatorvi, peräsuoli, kivekset, kateenkorva, uroteeli, kohtu (kukin n=1)
+ tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

^a arvioitu riippumattoman arviointitoimikunnan analyysin mukaan RECIST v1.1 -kriteerein kaikkien kasvaintyyppien osalta lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain ja joita arvioitiin käyttäen tutkijan arviointia, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä

^b 3 täydellistä ja 2 osittaista hoitovastetta

^c 1 täydellinen ja 2 osittaista hoitovastetta

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

Aikuisten alaryhmässä (n=220) kokonaisvasteprosentti oli 50 %. Pediatriassa alaryhmässä (n=137) kokonaisvasteprosentti oli 72 %.

Potilaista 247:lle tehtiin laaja molekulaarinen tutkimus ennen larotrektinibihoitoa.

Kokonaisvasteprosentti niillä 117 potilaalla, joilla oli muita genomimuutoksia *NTRK*-fuusiogeenin lisäksi, oli 54 % ja niillä 130 potilaalla, joilla ei ollut muita genomimuutoksia, kokonaisvasteprosentti oli 68 %.

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko koostui 302 potilaasta ja siihen ei sisällynyt primaarisia keskushermostokasvaimia. Hoitoajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 14,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,1 - 87,4 kuukautta) perustuen heinäkuun 2023 välialalyysiin. Viisikymmentäkolme

prosenttia potilaista oli saanut VITRAKVI-valmistetta 12 kuukauden ajan tai kauemmin, 36 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 24 kuukauden ajan tai kauemmin ja 24 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 36 kuukauden ajan tai kauemmin seurannan jatkuessa analyysin suorittamishetkellä. Analyysin suorittamishetkellä vasteen mediaanikesto on 43,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,0+ - 73,7+), arviolta 79 % [95 % CI: 72, 85] vasteista kesti 12 kuukautta tai kauemmin, 67 % [95 % CI: 60, 74] vasteista kesti 24 kuukautta tai kauemmin ja 55 % [95 % CI: 47, 64] vasteista kesti 36 kuukautta tai kauemmin. Kahdeksankymmentäkolme prosenttia (83 %) [95 % CI: 79; 87] hoidetuista potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon alkamisesta, 74 % [95 % CI: 68, 79] kahden vuoden kuluttua hoidon alkamisesta ja 70 % [95 % CI: 64, 75] kolmen vuoden kuluttua kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa vielä saavuttamatta. Analyysin suorittamishetkellä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 28,1 kuukautta, niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa ja joiden tauti ei ollut edennyt, oli vuoden kuluttua 62 % [95 % CI: 56, 68], kahden vuoden kuluttua 54 % [95 % CI: 48, 60] ja kolmen vuoden kuluttua 43 % [95 % CI: 37, 50]. Kasvaimen koon mediaani pieneni yhdistetyssä ensisijaisessa analyysijoukossa 65 %.

Potilaat, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia

Analyysihetkellä niistä 55 potilaasta, joilla oli primaari keskushermoston kasvain, varmistettu hoitovaste havaittiin 15 potilaalla (27 %), joista täydellinen hoitovaste 3 potilaalla (5 %) ja osittainen hoitovaste 12 potilaalla (22 %). 24 muulla potilaalla (44 %) sairaus oli stabiili. Kahdellatoista potilaalla (22 %) sairaus oli etenevä. Tietojen keräämisen lopettamisen hetkellä hoitoaika vaihteli välillä 1,2 - 62,9 kuukautta ja hoito oli meneillään 16 potilaalla 55:stä, näistä potilaista 15:n saadessa etenemisen jälkeistä hoitoa.

Ehdollinen hyväksyntä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Imeytyminen

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina ja oraaliliuoksena.

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

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

Mahan pH:ta nostavien aineiden vaikutus larotrektrinibiin

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erittyminen

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, altistus ($C_{\max}$ ja AUC) pediatriassa potilailla suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä, oli suurempi kuin aikuisten (> 18 vuotta) altistus, kun näille annettiin 100 mg:n annos kahdesti päivässä (ks. taulukko 8).

Tietoa pienten lasten (1 kuukautta - < 2 vuotta) altistuksesta suositelluilla annoksilla on rajoitetusti (n=40).

Taulukko 8: Altistus ($C_{\max}$ ja AUC päivänä 1^a) ikäryhmän mukaan suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä

Ikäryhmä	n=348 ^b	Kerrannaisero verrattuna ≥ 18 -vuotiaisiin potilaisiin ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 - < 3 kuukautta	9	4,2	4,5
3 - < 6 kuukautta	4	2,6	2,5
6 - < 12 kuukautta	18	2,5	1,9
1 - < 2 vuotta	9	2,0	1,4
2 - < 6 vuotta	31	2,0	1,4
6 - < 12 vuotta	26	1,5	1,2
12 - < 18 vuotta	27	1,2	1,0
≥ 18 vuotta	224	1,0	1,0

^a plasmakonsentraatioaikäyrän alla oleva alue 24 tunnin ajan päivänä 1

^b potilaiden lukumäärä 26. marraskuuta 2020 alkaen

^c kerrannaisero on mainitun ikäryhmän suhde ≥ 18 -vuotiaiden ryhmään. Kerrannaisero 1 tarkoittaa, että ei eroa ole.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Muut erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

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

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

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Larotrektrinibillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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

Turvallisuusfarmakologia

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin

Gelatiini

Titaanidioksidi (E 171)

Painoväri

Shellakka, valkaistu vahaton

Indigokarmiinin alumiinilakka (E 132)

Titaanidioksidi (E 171)

Propeeniglykoli (E 1520)

Dimetikoni 1000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas keltainen tai oranssi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

VITRAKVI-hoidon saa aloittaa syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

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

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Ottamatta jäänyt annos

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

Annoksen muuttaminen

Kaikkien asteen 2 haittavaikutusten kohdalla hoidon jatkaminen voi olla tarkoituksenmukaista, mutta potilaan vointia on seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistua siitä, että haittavaikutukset eivät voimistu.

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, jotka eivät liity maksa-arvojen poikkeavuuksiin:

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

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

Taulukko 1: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset tapauksissa, joissa VITRAKVI-hoidon aikana ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset ja hoito maksa-arvojen poikkeavuuksien yhteydessä

Laboratorioarvot	Suosittelut toimet
Asteen 2 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 3 \times \text{ULN}$ ja $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Laboratoriokokeet on toistettava tiiviisti asteen 2 toksisuuden havaitsemisen jälkeen arvojen korjaantumiseen asti mahdollisen hoitotauon tai annoksen pienentämisen tarpeellisuuden määrittämiseksi.
Asteen 3 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 5 \times \text{ULN}$ ja $\leq 20 \times \text{ULN}$) tai Asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 20 \times \text{ULN}$) sekä bilirubiini $< 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä. - Jos haittavaikutus häviää, hoito aloitetaan uudelleen suositeltujen annosmuutosten mukaisesti yhtä tasoa alemmalla annoksella. Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.
ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä ja maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. - Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. - Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Jos hoitoa jatketaan, se on aloitettava uudelleen yhtä tasoa alemmalla annoksella. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti hoidon uudelleenaloituksen jälkeen. - Hoito on keskeytettävä pysyvästi, jos haittavaikutus uusiutuu hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.

ALAT alaniiniaminotransferaasi
ASAT aspartaattiaminotransferaasi
ULN normaaliarvojen yläraja

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

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

Antotapa

VITRAKVI on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho eri kasvaintyypeissä

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

Neurologiset haittavaikutukset

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

Maksatoksisuus

Larotrektrinibia saavilla potilailla on todettu maksa-arvojen poikkeavuuksia, kuten alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT), alkalisen fosfataasiarvon (AFOS) ja bilirubiiniarvon nousua (ks. kohta 4.8). Suurin osa ALAT- ja ASAT-arvojen noususta tapahtui 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ normaaliarvojen yläraja (ULN). Jos potilaalla esiintyy maksan transaminaasiarvojen nousua, VITRAKVI-hoito on keskeytettävä, annosta on muutettava tai hoito on lopetettava pysyvästi haitan vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintaa, mukaan lukien ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvoja, on tarkkailtava ennen ensimmäisen annoksen antamista, sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden ajan, sen jälkeen kuukausittain seuraavien 6 hoitokuukauden ajan sekä sen jälkeen määrääjoin hoidon aikana. Jos potilaalla esiintyy transaminaasiarvojen nousua, maksa-arvot on mitattava tätä useammin (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP3A4/P-gp-indusioijien kanssa

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

Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

Tärkeää tietoa joistakin aineosista

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

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

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

Propyleeniglykoli: yhtäaikaista antoa alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Parahydrosibentsoatti: saattaa aiheuttaa allergisia haittavaikutuksia (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset larotreklinibiin

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

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

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

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

CYP3A:n ja P-gp:n indusioijien vaikutus larotreklinibiin

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

Larotreklinibin vaikutukset muihin aineisiin

Larotreklinibin vaikutus CYP3A:n substraatteihin

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

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

Larotreklinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemiin entsyymeihin

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

Hormonaaliset raskaudenehkäisymenetelmät

Toistaiseksi ei ole tietoa siitä heikentääkö larotrektrinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa. Tämän vuoksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisymenetelmiä käyttäviä naisia on kehotettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

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

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa larotrektrinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö larotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

Larotrektrinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Toksisuustutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden kannalta merkityksellisiä vaikutuksia, kun larotrektrinibia annosteltiin toistuvasti (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä VITRAKVI-valmisteen haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat esiintymistiheydeltään laskevassa suuruusjärjestyksessä ALAT-arvon nousu (35 %), ASAT-arvon nousu (32 %), oksentelu (29 %), anemia (28 %), ummetus (27 %), ripuli (26 %), pahoinvointi (23 %), uupumus (22 %) ja heitehuimaus (20 %).

Suurin osa haittavaikutuksista oli asteen 2 tai 3 haittavaikutuksia. Aste 4 oli korkein ilmoitettu aste, ja se koski seuraavia haittavaikutuksia: neutrofiilimäärän lasku (2 %), ALAT-arvon nousu (1 %), ASAT-arvon nousu, leukosyyttimäärän lasku, verihiutalemäärän lasku, lihasheikkous ja veren alkalisen fosfataasin nousu (kukin $< 1\%$). Seuraavien haittavaikutusten kohdalla aste 3 oli korkein ilmoitettu aste: anemia (6 %), painon nousu (4 %), ripuli (3 %), kävelyhäiriö ja oksentelu (molemmat 1 %) ja uupumus, heitehuimaus, parestesia, pahoinvointi, myalgia ja ummetus (kukin $< 1\%$).

2 %:lla potilaista VITRAKVI-hoito lopetettiin pysyvästi hoidon aikana ilmaantuneiden haittavaikutusten vuoksi (2 tapaus neutrofiilimäärän laskua, ALAT-arvon nousua ja ASAT-arvon nousua, 1 tapaus kävelyhäiriötä ja lihasheikkoutta). Annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa ilmeni hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Luettelo haittavaikutuksista

VITRAKVI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 361 potilaalla, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä, yhdessä meneillään olevista kolmesta kliinisestä tutkimuksesta: tutkimukset 1 ja 2 ("NAVIGATE") sekä 3 ("SCOUT") sekä markkinoille tulon jälkeen. Turvallisuusanalyysin koko populaatio koostui potilaista, joiden mediaani-ikä oli 39,0 vuotta (vaihteluväli: 0 - 90), ja joista 37 % oli pediatriasia potilaita. Turvallisuusanalyysin koko populaation (n=361) hoitoajan mediaani oli 13,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,1 - 76,4).

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla (n=361) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3 ja taulukossa 4.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain.

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

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla potilailla (turvallisuusanalyysin koko populaatio = 361) ja markkinoille tulon jälkeen

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

^a asteen 4 haittavaikutuksia raportoitiin

^b kunkin asteen yleisyys oli < 1 %

^c ”makuhäiriö” sisältää suositellut termit ”dysgeusia” ja ”makuhäiriö”

^d sisältää tapaukset, joissa ALAT/ASAT oli $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini $\geq 2 \times \text{ULN}$

Taulukko 4: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla (n = 135), kaikki asteet

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Imeväisikäiset ja pikkulapset (n=43) ^a	Lapset (n=67) ^b	Nuoret (n=25) ^c	Pediatriiset potilaat (n=135)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)
	Yleinen		Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	
Hermosto	Hyvin yleinen			Heitehuimaus	
	Yleinen	Heitehuimaus	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö	Parestesia Kävelyhäiriö	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli
	Yleinen		Makuhäiriö		Makuhäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen		Lihaskipu	Lihaskipu	Lihaskipu
	Yleinen		Lihasjeikkous	Lihasjeikkous	Lihasjeikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	Uupumus	Uupumus	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu

^a Imeväisikäiset/pikkulapset (28 päivää - 23 kuukautta): 5 asteen 4 haittavaikutusta neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ja 2 veren alkalisen fosfataasin nousua raportoitiin. Asteen 3 haittavaikutuksia mukaan lukien 11 tapausta, joissa neutrofiilimäärä laski (neutropenia), 4 ALAT-arvon nousutapausta, 3 anemiatapausta ja painonnousutapausta (painon epänormaali lisääntyminen) ja 2 AFOS-arvon nousutapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta sekä 1 ASAT-arvon nousutapausta.

^b Lapset (2 - 11 vuotta): 1 asteen 4 haittavaikutusta, leukosyyttimäärän lasku, raportoitiin. 8 asteen 3 tapausta, neutrofiilimäärän lasku (neutropenia), 2 anemiatapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta ja 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, kävelyhäiriö, painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen), parestesia sekä lihaskipu, raportoitiin.

^c Nuoret (12 – < 18 vuotta): asteen 4 haittavaikutusta ei raportoitu. Asteen 3 haittavaikutuksia raportoitiin 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, uupumus, kävelyhäiriö ja lihasheikkous.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset haittavaikutukset

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361) asteeltaan korkeimmat havaitut neurologiset haittavaikutukset olivat asteen 3 tai 4 tapahtumia, joita havaittiin 10 potilaalla (3 %) ja joita olivat kävelyhäiriö (4 potilasta, 1 %), heitehuimaus (3 potilasta, < 1 %) ja parestesia (3 potilasta, < 1 %). Kokonaisesiintyvyydet olivat seuraavat: huimaus 20 %, parestesia 6 % ja kävelyhäiriö 5 %. Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita neurologisia haittavaikutuksia olivat heitehuimaus (1 %), kävelyhäiriö (< 1 %) ja parestesia (< 1 %). Yksi potilas keskeytti hoidon lopullisesti johtuen asteen 3 kävelyhäiriöstä. Yhtä tapausta lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa, joissa hoitovasteesta oli näyttöä, hoitoa pystyttiin jatkamaan annosta pienentämällä ja/tai antoväliä harventamalla (ks. kohta 4.4).

Maksatoksisuus

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla on todettu maksa-arvojen, kuten ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen, poikkeavuuksia.

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361), asteeltaan korkein havaittu transaminaasin nousu oli asteen 4 ALAT-arvon nousu 7 potilaalla (2 %) ja ASAT-arvon nousu 4 potilaalla (1 %). Asteen 3 ALAT-arvon nousu havaittiin 25 potilaalla (7 %) ja ASAT-arvon nousu 22 potilaalla (6 %). Suurin osa asteen 3 nousuista ilmentyi kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja palautui asteeseen 1 kuukauteen 3 - 4 mennessä. Asteen 2 ALAT-arvon nousuja havaittiin 35 potilaalla (10 %) ja ASAT-arvon nousuja 32 potilaalla (9 %) sekä asteen 1 ALAT-arvon nousuja havaittiin 173 potilaalla (48 %) ja ASAT-arvon nousuja 177 potilaalla (49 %).

Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita ALAT-arvon nousuja esiintyi 24 potilaalla (7 %) ja vastaavia ASAT-arvon nousuja 21 potilaalla (6 %) (ks. kohta 4.4). Kaksi potilasta lopetti hoidon pysyvästi: yksi potilas asteen 3 ASAT-arvon nousun ja yksi potilas asteen 3 ALAT-arvon nousun vuoksi.

Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ ULN. Joissakin tapauksissa VITRAKVI-hoito keskeytettiin ja aloitettiin uudelleen pienemmällä annoksella, ja joissakin tapauksissa hoito lopetettiin pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

VITRAKVI-valmistetta saaneista 361 potilaasta 135 potilasta (37 %) oli < 18 vuoden ikäisiä (n=13 < 3 kuukauden ikäisiä, n=4 $\geq$ 3 kuukauden - < 6 kuukauden ikäisiä, n=17 $\geq$ 6 kuukauden - < 12 kuukauden ikäisiä, n=9 $\geq$ 12 kuukauden - < 2 vuoden ikäisiä, n=31 $\geq$ 2 vuoden - < 6 vuoden ikäisiä, n=36 $\geq$ 6 vuoden - < 12 vuoden ikäisiä, n=25 $\geq$ 12 vuoden - < 18 vuoden ikäisiä).

Haittavaikutuksista suurin osa oli asteen 1 ja 2 haittavaikutuksia ja ne korjautuivat ilman VITRAKVI-annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia havaittiin yleensä useammin alle 6-vuotiailla potilailla. Niitä raportoitiin 69 %:lla alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista ja 44 %:lla potilaista iältään $\geq$ 3 kuukautta - < 6 vuotta. Neutrofiilimäärän laskun on raportoitu johtaneen lääkkeen käytön lopettamiseen, annostuksen muuttamiseen ja keskeyttämiseen.

Läkkäät

Niistä turvallisuusanalyysin koko populaation muodostaneesta 361 potilaasta, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta, 69 potilasta (19 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 22 potilasta (6 %) oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Läkkäiden potilaiden (≥ 65 -vuotiaat) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen nuoremmilla potilailla havaitun kanssa. Haittavaikutuksista heitehuimausta (30 % vs. 28 % kaikilla aikuisilla), anemiaa (35 % vs. 27 % kaikilla aikuisilla), ripulia (25 % vs. 22 % kaikilla aikuisilla), lihasheikkoutta (13 % vs. 10 % kaikilla aikuisilla), verihiutale määrän laskua (12 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla), kävelyhäiriötä (9 % vs. 5 % kaikilla aikuisilla) ja makuhäiriötä (9 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla) esiintyi yleisemmin 65-vuotiailla ja vanhemmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpläläkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX12.

Vaikutusmekanismi

Larotrektrinibi on adenosiniinifosfaatin (ATP) kanssa kilpaileva selektiivinen tropomyosiinireseptorikinaasin (TRK) estäjä, jonka vaikutus muihin kinaaseihin on pyritty minimoimaan. Larotrektrinibin kohde on TRK-proteiiniperhe, johon kuuluvat TRKA, TRKB ja TRKC, joita koodaavat vastaavasti geenit *NTRK1*, *NTRK2* ja *NTRK3*. Laajoissa puhdistetuilla entsyymeillä tehdyissä määrityksissä larotrektrinibi esti TRKA-, TRKB- ja TRKC-proteiineja sen IC_{50} -arvojen ollessa välillä 5 - 11 nM. Muiden kinaasien estoaktiivisuus esiintyi 100 kertaa suuremmilla pitoisuuksilla. Larotrektrinibi osoitti *in vitro* ja *in vivo* -kasvainmalleissa antitumoraalista aktiivisuutta soluissa, joissa esiintyi TRK-proteiinien konstitutiivista aktivoitumista joko fuusiogeenin, proteiinin säätelydomeenin deleetion tai TRK-proteiinien yli-ilmentymisen seurauksena.

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho

Yleiskatsaus tutkimuksiin

VITRAKVI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmessa, syöpää sairastaville aikuisille ja pediatrialle potilaille suoritettussa avoimessa, yksiaaraisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (taulukko 5). Tutkimukset jatkuvat yhä.

Tutkimukseen 1 ja tutkimukseen 3 ("SCOUT") saivat osallistua potilaat, joilla oli dokumentoitu *NTRK*-fuusiogeneeni tai joilla ei ollut sitä. Tutkimukseen 2 ("NAVIGATE") otetuilla potilailla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä. Tehon yhdistettyyn ensisijaiseen analyysijoukkoon oli otettu näistä kolmesta tutkimuksesta mukaan 302 potilasta, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä. Mukaan otetuilla potilailla oli RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitu, mitattavissa oleva sairaus, muu kuin keskushermostossa oleva primaarikasvain ja he olivat saaneet vähintään yhden annoksen larotrektrinibia heinäkuusta 2023 lähtien. Näiden potilaiden oli täytynyt saada edeltävä syöpätyypin ja syövän vaiheen mukainen standardihoito tai tutkijan arvioon perustuen heidän olisi täytynyt käydä läpi radikaali leikkaus (kuten esimerkiksi raaja-amputaatio, kasvojen resektio tai halvaukseen johtava toimenpide), tai oli todennäköistä, että he eivät olisi pitkälle edenneen sairautensa vuoksi sietäneet käytettävissä olevia vakiohoitoja tai saaneet niistä kliinisesti merkittävää hyötyä. Tärkeimmät tehon päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) määrittelemät kokonaisvasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Lisäksi 55:ä potilasta, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia ja mitattavissa oleva sairaus lähtötilanteessa, hoidettiin tutkimuksessa 2 ("NAVIGATE") ja tutkimuksessa 3 ("SCOUT").

Neljäkymmentä 55 potilaasta, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, olivat saaneet aiemmin syöpähoitoa (leikkaus, sädehoito ja/tai aiempi systeeminen hoito). Tutkija arvioi kasvainvasteet käyttäen RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä.

NTRK-fuusiogeneenit identifioitiin kudosnäytteistä käyttämällä seuraavia molekulaarisia testimenetelmiä: uuden sukupolven sekvensointi (NGS) 320 potilaalla, polymeraasiketjureaktio (PCR) 14 potilaalla, fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio (FISH) 18 potilaalla ja muu testimenetelmä (sekvensointi, NanoString, Sanger-sekvensointi tai kromosomisiru) 5 potilaalla.

Taulukko 5: Tehon analyysieihin mukaan otetut kiinteiden ja primaaristen keskushermoston kasvainten kliiniset tutkimukset

Tutkimuksen nimi, asetelma ja potilasjoukko	Annos ja lääkekuoto	Tehon analyysiin mukaan otetut kasvaintyyppit	n
Tutkimus 1 NCT02122913 • Vaiheen 1 avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; laajennuskohortti	Annokset, joiden suuruus on enintään 200 mg kerran tai kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit)	Kilpirauhanen (n=4) Sylkirauhanen (n=3) GIST (n=2) ^a Pehmytkudossarkooma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c}	13

edellytti kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i> -fuusiogeeni • Aikuiset potilaat (≥ 18 -vuotiaita), joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i> -fuusiogeeni	tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Tuntematon primaarinen syöpä (n=1)	
Tutkimus 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Vaiheen 2 monikansallinen avoin kasvaimien ns. koritutkimus ("basket" study) • Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i> -fuusiogeeni	100 mg kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Pehmytkudossarkooma (n=28) Kilpirauhanen (n=26) ^b Sylkirauhanen (n=24) Paksusuoli (n=24) Keskushermosto, primaarinen (n=19) Melanooma (n=10) ^b Rinta, ei-sekretorinen (n=9) ^b Haima (n=7) Rinta, sekretorinen (n=5) Kolangiokarsinooma (n=4) GIST (n=3) ^a Maha (n=3) Eturauhanen (n=2) Umpilisäke, epätyypillinen karsinoidi keuhkosyöpä, osteosarkooma, kohtaukka, maksa ^c , pohjukaissuoli, korvakäytävä ^b , ruokatorvi, SCLC ^{b, d} , peräsuoli, kivekset ^b , kateenkorva, tuntematon primaarinen syöpä, uroteeli, kohtu (kutakin n=1)	208
Tutkimus 3 "SCOUT" NCT02637687 • Vaiheen 1/2 monikansallinen, avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; Vaiheen 2 laajennuskohortti edellytti pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i> -fuusiogeeni, mukaan lukien paikallisesti edennyt infantiili fibrosarkooma • Vastasyntyneet - 21 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat, joilla oli pitkälle edennyt syöpä tai primaarisia keskushermoston kasvaimia	Annokset, joiden suuruus on enintään 100 mg/m ² kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Infantiili fibrosarkooma (n=49) Pehmytkudossarkooma (n=42) ^b Primaarinen keskushermosto (n=36) Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (n=2) Osteosarkooma (n=2) Rinta, sekretorinen, kohtaukka, lipofibromatoosi, melanooma, kilpirauhanen (kutakin n=1)	136

Potilaiden kokonaismäärä (n)		357
------------------------------	--	-----

* käsittää 302 potilasta, joilla IRC on arvioinut kasvainvasteen ja 55 potilasta, joilla on primaarisia keskushermoston kasvaimia (mukaan lukien astrozytoma, ganglioglioma, glioblastoma, glioma, glioneuronaaliset kasvaimet, neuronaaliset ja sekamuotoiset neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet ja primitiivinen neuro-ektodermaalinen kasvain, ei spesifinen) ja joilla tutkija on arvioinut kasvainvasteen

^a GIST: ruoansulatuskanavan stroomakasvain

^b aivoissa olevia metastaaseja havaittiin joillakin potilailla seuraavissa kasvaintyypeissä: keuhkot (NSCLC, SCLC), kilpirauhanen, melanooma, rinta (ei-sekretorinen), korvakäytävä, pehmytkudossarkooma ja kivekset

^c NSCLC: ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

^d SCLC: pienisoluinen keuhkosyöpä

^e hepatosellulaarinen karsinoma

Yhdistettyyn analyysiin otettujen 302 potilaan, joilla oli kiinteitä kasvaimia, joissa oli *NTRK*-fuusiogeneeni, ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä 44 vuotta (vaihteluväli 0 - 90 vuotta); 33 % < 18-vuotiaita ja 67 % ≥ 18-vuotiaita; 55 % valkoihoisia ja 47 % miehiä; ja ECOG PS 0 - 1 (88 %), 2 (10 %) tai 3 (2 %). Yhdeksänkymmentäyksi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi terapiaksi. Näistä 71 % oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa mediaanin ollessa 1 aiemmin saatu hoito. Kaikista potilaista 26 % ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä terapiaa. Näillä 302 potilaalla yleisimmät kasvaintyyppit olivat pehmytkudossarkooma (24 %) infantiili fibrosarkooma (16 %), keuhkosyöpä (11 %), kilpirauhasen syöpä (10 %), sylkirauhaskasvain (9 %) ja paksusuolisyyöpä (8 %).

Lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet 55 potilaalle, joilla oli keskushermoston kiinteä kasvain, joissa oli tutkijan mukaan *NTRK*-fuusiogeneeni, olivat seuraavat: mediaani-ikä 11 vuotta (vaihteluväli 0 - 79 vuotta); 38 potilasta < 18-vuotiaita ja 17 potilasta ≥ 18-vuotiaita, 36 potilasta valkoihoisia ja 27 potilasta miespuolisia ja ECOG PS 0 - 1 (47 potilasta) tai 2 (5 potilasta). 52 potilasta (95 %) olivat saaneet aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi hoidoksi. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaani oli 1.

Tehoa koskevat tulokset

Taulukoissa 6 ja 7 esitetään seuraavat yhdistetyt tehoa koskevat tulokset: kokonaisvasteprosentti, vasteen kesto ja aika ensimmäiseen vasteeseen ensisijaisessa analyysijoukossa (n=302) sekä myöhemmin (*post-hoc*) lisätyt primaariset keskushermostokasvaimet (n=55) muodostaen yhdistetyn joukon (n=357).

Taulukko 6: Kiinteiden kasvainten yhdistetyt tehoa koskevat tulokset mukaan lukien ja pois lukien primaariset keskushermoston kasvaimet

Tehon parametri	Kiinteiden kasvainten analyysi pois lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=302) ^a	Kiinteiden kasvainten analyysi, mukaan lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=357) ^{a, b}
Kokonaisvasteprosentti (ORR) % (n) [95 % CI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54, 64]
Täydellinen vaste (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Täydellinen patologinen vaste ^c	6 % (17)	5 % (17)
Osittainen vaste (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Vasteen kesto (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% joissa kesto ≥ 12 kuukautta	79 %	78 %
% joissa kesto ≥ 24 kuukautta	67 %	65 %
% joissa kesto ≥ 36 kuukautta	55 %	54 %
% joissa kesto ≥ 48 kuukautta	48 %	47 %

+ merkitsee edelleen jatkuvaa

^a Riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi koskien kiinteitä kasvaimia, primaariset keskushermostokasvaimet pois lukien, RECIST v1.1 -kriteerien mukaan (302 potilasta).

^b Tutkijan arviointi, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä ja joka koski primaarisia keskushermostokasvaimia (55 potilasta).

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

Taulukko 7: Kokonaisvasteprosentti ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin*

Kasvaintyyppi	Potilaat (n=357)	Kokonaisvasteprosentti ^a		Vasteen kesto			
		%	95 % CI	≥ 12 kk	≥ 24 kk	≥ 36 kk	Vaihteluväli (kk)
Pehmytkudos-sarkooma	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primaarinen keskushermosto-kasvain	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantiili fibrosarkooma	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Keuhkot	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Kilpirauhanen	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Sylkirauhanen	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Paksusuoli	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Rinta	15						
Ei-sekretorinen ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekretorinen ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanooma	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Haima	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Ruoansulatuskanavan stroomakasvain	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Osteosarkooma	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Synnynäinen mesoblastinen nefrooma	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Kohdunkaula	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Tuntematon primaarinen syöpä	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Korvakäytävä	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

NR = ei saavutettu (not reached)

* seuraavista kasvaintyypeistä ei ole saatavilla tietoja: kolangiokarsinooma (n=4), maha (n=3), eturauhanen (n=2), umpilisäke, maksa, pohjukaissuoli, lipofibromatoosi, ruokatorvi, peräsuoli, kivekset, kateenkorva, uroteeli, kohtu (kukin n=1) + tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

^a arvioitu riippumattoman arviointitoimikunnan analyysin mukaan RECIST v1.1 -kriteerein kaikkien kasvaintyyppien osalta lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain ja joita arvioitiin käyttäen tutkijan arviointia, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä

^b 3 täydellistä ja 2 osittaista hoitovastetta

^c 1 täydellinen ja 2 osittaista hoitovastetta

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

Aikuisten alaryhmässä (n=220) kokonaisvasteprosentti oli 50 %. Pediatriassa alaryhmässä (n=137) kokonaisvasteprosentti oli 72 %.

Potilaista 247:lle tehtiin laaja molekulaarinen tutkimus ennen larotrektrinibihoitoa.

Kokonaisvasteprosentti niillä 117 potilaalla, joilla oli muita genomimuutoksia *NTRK*-fuusiogeenin lisäksi, oli 54 % ja niillä 130 potilaalla, joilla ei ollut muita genomimuutoksia, kokonaisvasteprosentti oli 68 %.

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko koostui 302 potilaasta ja siihen ei sisällynyt primaarisia keskushermostokasvaimia. Hoitoajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 14,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,1 - 87,4 kuukautta) perustuen heinäkuun 2023 välianalyysiin. Viisikymmentäkolme prosenttia potilaista oli saanut VITRAKVI-valmistetta 12 kuukauden ajan tai kauemmin, 36 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 24 kuukauden ajan tai kauemmin ja 24 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 36 kuukauden ajan tai kauemmin seurannan jatkuessa analyysin suorittamishetkellä. Analyysin suorittamishetkellä vasteen mediaanikesto on 43,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,0+ – 73,7+), arviolta 79 % [95 % CI: 72, 85] vasteista kesti 12 kuukautta tai kauemmin, 67 % [95 % CI: 60, 74] vasteista kesti 24 kuukautta tai kauemmin ja 55 % [95 % CI: 47, 64] vasteista kesti 36 kuukautta tai kauemmin. Kahdeksankymmentäkolme prosenttia (83 %) [95 % CI: 79; 87] hoidetuista potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon alkamisesta, 74 % [95 % CI: 68, 79] kahden vuoden kuluttua hoidon alkamisesta ja 70 % [95 % CI: 64, 75] kolmen vuoden kuluttua kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa vielä saavuttamatta. Analyysin suorittamishetkellä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 28,1 kuukautta, niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa ja joiden tauti ei ollut edennyt, oli vuoden kuluttua 62 % [95 % CI: 56, 68], kahden vuoden kuluttua 54 % [95 % CI: 48, 60] ja kolmen vuoden kuluttua 43 % [95 % CI: 37, 50].

Kasvaimen koon mediaani pieneni yhdistetyssä ensisijaisessa analyysijoukossa 65 %.

Potilaat, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia

Analyysihetkellä niistä 55 potilaasta, joilla oli primaari keskushermoston kasvain, varmistettu hoitovaste havaittiin 15 potilaalla (27 %), joista täydellinen hoitovaste 3 potilaalla (5 %) ja osittainen hoitovaste 12 potilaalla (22 %). 24 muulla potilaalla (44 %) sairaus oli stabiili. Kahdellatoista potilaalla (22 %) sairaus oli etenevä. Tietojen keräämisen lopettamisen hetkellä hoitoaika vaihteli välillä 1,2 - 62,9 kuukautta ja hoito oli meneillään 16 potilaalla 55:stä, näistä potilaista 15:n saadessa etenemisen jälkeistä hoitoa.

Ehdollinen hyväksyntä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Imeytyminen

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina ja oraaliliuoksena.

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

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

Mahan pH:ta nostavien aineiden vaikutus larotrekthinibiin

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erittyminen

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, altistus ($C_{\max}$ ja AUC) pediatriassa potilailla suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä, oli suurempi kuin aikuisten (> 18 vuotta) altistus, kun näille annettiin 100 mg:n annos kahdesti päivässä (ks. taulukko 8).

Tietoa pienten lasten (1 kuukautta - < 2 vuotta) altistuksesta suositelluilla annoksilla on rajoitetusti (n=40).

Taulukko 8: Altistus ($C_{\max}$ ja AUC päivänä 1^a) ikäryhmän mukaan suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä

Ikäryhmä	n=348 ^b	Kerrannaisero verrattuna ≥ 18 -vuotiaisiin potilaisiin ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 - < 3 kuukautta	9	4,2	4,5
3 - < 6 kuukautta	4	2,6	2,5
6 - < 12 kuukautta	18	2,5	1,9
1 - < 2 vuotta	9	2,0	1,4
2 - < 6 vuotta	31	2,0	1,4
6 - < 12 vuotta	26	1,5	1,2
12 - < 18 vuotta	27	1,2	1,0
≥ 18 vuotta	224	1,0	1,0

^a plasmakonsentraatioaikäyrän alla oleva alue 24 tunnin ajan päivänä 1

^b potilaiden lukumäärä 26. marraskuuta 2020 alkaen

^c kerrannaisero on mainitun ikäryhmän suhde ≥ 18 -vuotiaiden ryhmään. Kerrannaisero 1 tarkoittaa, että ei eroa ole.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Muut erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

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

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

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Larotrektrinibillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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

Turvallisuusfarmakologia

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Sakkaroosi
Hydroksipropyylibeetadeksi 0,69
Glyseroli (E 422)
Sorbitoli (E 420)
Natriumsitraatti (E 331)
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E 339)
Sitruunahappo (E 330)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kaliumsorbaatti (E 202)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Sitruushedelmän aromi
Luontainen aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

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

6.4 Säilytys

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

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kellanuskeja lasinen (tyyppi III) pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropeeni (PP) -kierrekorkki ja polyeteenistä (PE) valmistettu sinettipäällyys.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Mittaruisku:

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

Nenämahaletku

- Käytä sopivaa nenämahaletkua. Nenämahaletkun ulkoinen halkaisija on valittava potilaan ominaisuuksien mukaan. Tyypilliset letkun halkaisijat, letkun pituudet ja niiden mukaan lasketut esitäyttötilavuudet esitetään taulukossa 9.
- Ravinnon anto on keskeytettävä ja letku on huuhdeltava vähintään 10 ml:lla vettä. HUOM: ks. vastasyntyneitä ja potilaita, joilla on nesterajoituksia, koskevat poikkeukset luettelossa alempana.
- VITRAKVI-valmisteen viemiseen nenämahaletkuun on käytettävä sopivaa ruiskua. Jotta voidaan varmistua siitä, että VITRAKVI on annettu ja että letku puhdistuu annon jälkeen, letku on huuhdeltava uudelleen vähintään 10 ml:lla vettä. Kun hoidetaan VITRAKVI-valmisteella vastasyntyneitä ja lapsia, joilla on nesterajoituksia, voidaan joutua huuhtelemaan letku pienemmällä, 0,5 - 1 ml:n määrällä vettä tai ilmalla.
- Aloita ravinnon antaminen uudelleen.

Taulukko 9: Eri ikäryhmille suositellut letkukoot

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 2 mg natriumbentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Väritön, keltainen, oranssi, punainen tai ruskehtava liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

VITRAKVI-hoidon saa aloittaa syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri.

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

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Ottamatta jäänyt annos

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

Annoksen muuttaminen

Kaikkien asteen 2 haittavaikutusten kohdalla hoidon jatkaminen voi olla tarkoituksenmukaista, mutta potilaan vointia on seurattava tarkasti, jotta voidaan varmistua siitä, että haittavaikutukset eivät voimistu.

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia, jotka eivät liity maksa-arvojen poikkeavuuksiin:

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

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

Taulukko 1: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset tapauksissa, joissa VITRAKVI-hoidon aikana ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: VITRAKVI-valmisteen suositellut annosmuutokset ja hoito maksa-arvojen poikkeavuuksien yhteydessä

Laboratorioarvot	Suosittelut toimet
Asteen 2 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 3 \times \text{ULN}$ ja $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Laboratoriokokeet on toistettava tiiviisti asteen 2 toksisuuden havaitsemisen jälkeen arvojen korjaantumiseen asti mahdollisen hoitotauon tai annoksen pienentämisen tarpeellisuuden määrittämiseksi.
Asteen 3 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 5 \times \text{ULN}$ ja $\leq 20 \times \text{ULN}$) tai Asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu ($> 20 \times \text{ULN}$) sekä bilirubiini $< 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä. - Jos haittavaikutus häviää, hoito aloitetaan uudelleen suositeltujen annosmuutosten mukaisesti yhtä tasoa alemmalla annoksella. Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee asteen 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.
ALAT ja/tai ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Hoito on keskeytettävä ja maksan toimintaa on seurattava tiiviisti, kunnes haittavaikutus häviää tai lievittyy lähtötilanteen tasolle. - Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. - Hoitoa saa jatkaa vain, jos sen hyödyt ovat riskejä suuremmat. - Jos hoitoa jatketaan, se on aloitettava uudelleen yhtä tasoa alemmalla annoksella. Maksan toimintaa on seurattava tiiviisti hoidon uudelleenaloituksen jälkeen. - Hoito on keskeytettävä pysyvästi, jos haittavaikutus uusiutuu hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.

ALAT alaniiniaminotransferaasi
ASAT aspartaattiaminotransferaasi
ULN normaaliarvojen yläraja

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

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

Antotapa

VITRAKVI on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho eri kasvaintyypeissä

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

Neurologiset haittavaikutukset

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

Maksatoksisuus

Larotrektrinibia saavilla potilailla on todettu maksa-arvojen poikkeavuuksia, kuten alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT), alkalisen fosfataasiarvon (AFOS) ja bilirubiiniarvon nousua (ks. kohta 4.8). Suurin osa ALAT- ja ASAT-arvojen noususta tapahtui 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ normaaliarvojen yläraja (ULN). Jos potilaalla esiintyy maksan transaminaasiarvojen nousua, VITRAKVI-hoito on keskeytettävä, annosta on muutettava tai hoito on lopetettava pysyvästi haitan vaikeusasteesta riippuen (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintaa, mukaan lukien ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvoja, on tarkkailtava ennen ensimmäisen annoksen antamista, sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden ajan, sen jälkeen kuukausittain seuraavien 6 hoitokuukauden ajan sekä sen jälkeen määrääjoin hoidon aikana. Jos potilaalla esiintyy transaminaasiarvojen nousua, maksa-arvot on mitattava tätä useammin (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto CYP3A4/P-gp-indusioijien kanssa

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

Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

Tärkeää tietoa joistakin aineosista

Natriumbentsoaatti: Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mg per 1 ml.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset larotrektrinibiin

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

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

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

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

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

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

Larotrektrinibin vaikutukset muihin aineisiin

Larotrektrinibin vaikutus CYP3A:n substraatteihin

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

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

Larotrektrinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

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

Larotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemiin entsyymeihin

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että larotrektrinibi on PXR:n säätelemien entsyymien heikko indusoija (esim. CYP2C-perhe ja UGT). Larotrektrinibin samanaikainen anto CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattien (repaglinidi, varfariini, tolbutamidi tai omepratsoli) kanssa voi pienentää niiden altistusta.

Hormonaaliset raskauden ehkäisy menetelmät

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

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

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja larotrektrinibin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö larotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

Larotrektrinibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa klinisiä tietoja.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä VITRAKVI-valmisteen haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat esiintymistiheydeltään laskevassa suuruusjärjestyksessä ALAT-arvon nousu (35 %), ASAT-arvon nousu (32 %), oksentelu (29 %), anemia (28 %), ummetus (27 %), ripuli (26 %), pahoinvointi (23 %), uupumus (22 %) ja heitehuimaus (20 %).

Suurin osa haittavaikutuksista oli asteen 2 tai 3 haittavaikutuksia. Aste 4 oli korkein ilmoitettu aste, ja se koski seuraavia haittavaikutuksia: neutrofiilimäärän lasku (2 %), ALAT-arvon nousu (1 %), ASAT-arvon nousu, leukosyyttimäärän lasku, verihiutalemäärän lasku, lihasheikkous ja veren alkalisen fosfataasin nousu (kukin < 1 %). Seuraavien haittavaikutusten kohdalla aste 3 oli korkein ilmoitettu aste: anemia (6 %), painon nousu (4 %), ripuli (3 %), kävelyhäiriö ja oksentelu (molemmat 1 %) ja uupumus, heitehuimaus, parestesia, pahoinvointi, myalgia ja ummetus (kukin < 1 %).

2 %:lla potilaista VITRAKVI-hoito lopetettiin pysyvästi hoidon aikana ilmaantuneiden haittavaikutusten vuoksi (2 tapausta neutrofiilimäärän laskua, ALAT-arvon nousua ja ASAT-arvon nousua, 1 tapaus kävelyhäiriötä ja lihasheikkoutta). Annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa ilmeni hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana.

Luettelo haittavaikutuksista

VITRAKVI-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 361 potilaalla, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä, yhdessä meneillään olevista kolmesta kliinisestä tutkimuksesta: tutkimukset 1 ja 2 ("NAVIGATE") sekä 3 ("SCOUT") sekä markkinoille tulon jälkeen. Turvallisuusanalyysin koko populaatio koostui potilaista, joiden mediaani-ikä oli 39,0 vuotta (vaihteluväli: 0 - 90), ja joista 37 % oli pediatria potilaita. Turvallisuusanalyysin koko populaation (n=361) hoitoajan mediaani oli 13,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,1 - 76,4).

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla (n=361) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3 ja taulukossa 4.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain.

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

Taulukko 3: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla potilailla (turvallisuusanalyysin koko populaatio = 361) ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Kaikki asteet	Asteet 3 ja 4
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	
	Yleinen	Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ^a Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) ^{a, b}
	Melko harvinainen		Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia) ^{a, b}
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus	
	Yleinen	Kävelyhäiriö Parestesia	Kävelyhäiriö
	Melko harvinainen		Heitehuimaus Parestesia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	
	Yleinen	Makuhäiriö ^c	Ripuli
	Melko harvinainen		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksavaurio ^d	

Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu	
	Yleinen	Lihashyökkös	
	Melko harvinainen		Lihaskipu Lihashyökkös ^{a, b}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	
	Melko harvinainen		Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)	
	Yleinen	Veren alkalisen fosfaatin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu ^a Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu ^a Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen)
	Melko harvinainen		Veren alkalisen fosfaatin nousu ^{a, b}

^a asteen 4 haittavaikutuksia raportoitiin

^b kunkin asteen yleisyys oli < 1 %

^c ”makuhäiriö” sisältää suositellut termit ”dysgeusia” ja ”makuhäiriö”

^d sisältää tapaukset, joissa ALAT/ASAT oli ≥ 3 x ULN ja bilirubiini ≥ 2 x ULN

Taulukko 4: Raportoidut haittavaikutukset VITRAKVI-hoitoa suositellulla annoksella saaneilla TRK-fuusiopositiivista syöpää sairastavilla pediatriisilla potilailla (n = 135), kaikki asteet

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Imeväisikäiset ja pikkulapset (n=43) ^a	Lapset (n=67) ^b	Nuoret (n=25) ^c	Pediatriiset potilaat (n=135)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia)	Anemia Neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) Leukosyyttimäärän lasku (leukopenia) Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)
	Yleinen		Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	Verihiutalemäärän lasku (trombosytopenia)	
Hermosto	Hyvin yleinen			Heitehuimaus	
	Yleinen	Heitehuimaus	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö	Parestesia Kävelyhäiriö	Heitehuimaus Parestesia Kävelyhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli	Pahoinvointi Ummetus Oksentelu Ripuli
	Yleinen		Makuhäiriö		Makuhäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen		Lihaskipu	Lihaskipu	Lihaskipu

	Yleinen		Lihasseikkous	Lihasseikkous	Lihasseikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	Uupumus	Uupumus	Uupumus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu	Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen) Veren alkalisen fosfataasin nousu

^a Imeväisikäiset/pikkulapset (28 päivää - 23 kuukautta): 5 asteen 4 haittavaikutusta neutrofiilimäärän lasku (neutropenia) ja 2 veren alkalisen fosfataasin nousua raportoitiin. Asteen 3 haittavaikutuksia mukaan lukien 11 tapausta, joissa neutrofiilimäärä laski (neutropenia), 4 ALAT-arvon nousutapausta, 3 anemiatapausta ja painonnousutapausta (painon epänormaali lisääntyminen) ja 2 AFOS-arvon nousutapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta sekä 1 ASAT-arvon nousutapausta.

^b Lapset (2 - 11 vuotta): 1 asteen 4 haittavaikutus, leukosyyttimäärän lasku, raportoitiin. 8 asteen 3 tapausta, neutrofiilimäärän lasku (neutropenia), 2 anemiatapausta, ripulitapausta ja oksentelutapausta ja 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, kävelyhäiriö, painon nousu (painon epänormaali lisääntyminen), parestesia sekä lihaskipu, raportoitiin.

^c Nuoret (12 - < 18 vuotta): asteen 4 haittavaikutusta ei raportoitu. Asteen 3 haittavaikutuksia raportoitiin 1 tapaus jokaista: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, uupumus, kävelyhäiriö ja lihasseikkous.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neurologiset haittavaikutukset

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361) asteeltaan korkeimmat havaitut neurologiset haittavaikutukset olivat asteen 3 tai 4 tapahtumia, joita havaittiin 10 potilaalla (3 %) ja joita olivat kävelyhäiriö (4 potilasta, 1 %), heitehuimaus (3 potilasta, < 1 %) ja parestesia (3 potilasta, < 1 %). Kokonaisesiintyvyydet olivat seuraavat: huimaus 20 %, parestesia 6 % ja kävelyhäiriö 5 %. Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita neurologisia haittavaikutuksia olivat heitehuimaus (1 %), kävelyhäiriö (< 1 %) ja parestesia (< 1 %). Yksi potilas keskeytti hoidon lopullisesti johtuen asteen 3 kävelyhäiriöstä. Yhtä tapausta lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa, joissa hoitovasteesta oli näyttöä, hoitoa pystyttiin jatkamaan annosta pienentämällä ja/tai antoväliä harventamalla (ks. kohta 4.4).

Maksatoksisuus

VITRAKVI-hoitoa saaneilla potilailla on todettu maksa-arvojen, kuten ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen, poikkeavuuksia.

Turvallisuusanalyysin koko populaation kattavassa tietokannassa (n=361), asteeltaan korkein havaittu transaminaasin nousu oli asteen 4 ALAT-arvon nousu 7 potilaalla (2 %) ja ASAT-arvon nousu 4 potilaalla (1 %). Asteen 3 ALAT-arvon nousu havaittiin 25 potilaalla (7 %) ja ASAT-arvon nousu 22 potilaalla (6 %). Suurin osa asteen 3 nousuista ilmentyi kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja palautui asteeseen 1 kuukauteen 3 - 4 mennessä. Asteen 2 ALAT-arvon nousuja havaittiin 35 potilaalla (10 %) ja ASAT-arvon nousuja 32 potilaalla (9 %) sekä asteen 1 ALAT-arvon nousuja havaittiin 173 potilaalla (48 %) ja ASAT-arvon nousuja 177 potilaalla (49 %).

Annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita ALAT-arvon nousuja esiintyi 24 potilaalla (7 %) ja vastaavia ASAT-arvon nousuja 21 potilaalla (6 %) (ks. kohta 4.4). Kaksi potilasta lopetti hoidon pysyvästi: yksi potilas asteen 3 ASAT-arvon nousun ja yksi potilas asteen 3 ALAT-arvon nousun vuoksi.

Aikuispotilailla on raportoitu maksatoksisuustapauksia, joihin on liittynyt vaikeusasteen 2, 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua ja bilirubiiniarvon nousua $\geq 2 \times$ ULN. Joissakin tapauksissa

VITRAKVI-hoito keskeytettiin ja aloitettiin uudelleen pienemmällä annoksella, ja joissakin tapauksissa hoito lopetettiin pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

VITRAKVI-valmistetta saaneista 361 potilaasta 135 potilasta (37 %) oli < 18 vuoden ikäisiä (n=13 < 3 kuukauden ikäisiä, n=4 ≥ 3 kuukauden - < 6 kuukauden ikäisiä, n=17 ≥ 6 kuukauden - < 12 kuukauden ikäisiä, n=9 ≥ 12 kuukauden - < 2 vuoden ikäisiä, n=31 ≥ 2 vuoden - < 6 vuoden ikäisiä, n=36 ≥ 6 vuoden - < 12 vuoden ikäisiä, n=25 ≥ 12 vuoden - < 18 vuoden ikäisiä). Haittavaikutuksista suurin osa oli asteen 1 ja 2 haittavaikutuksia ja ne korjautuivat ilman VITRAKVI-annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia havaittiin yleensä useammin alle 6-vuotiailla potilailla. Niitä raportoitin 69 %:lla alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista ja 44 %:lla potilaista iältään ≥ 3 kuukautta - < 6 vuotta. Neutrofiilimäärän laskun on raportoitu johtaneen lääkkeen käytön lopettamiseen, annostuksen muuttamiseen ja keskeyttämiseen.

Iäkkäät

Niistä turvallisuusanalyysin koko populaation muodostaneesta 361 potilaasta, jotka saivat VITRAKVI-valmistetta, 69 potilasta (19 %) oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 22 potilasta (6 %) oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Iäkkäiden potilaiden (≥ 65-vuotiaat) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen nuoremmilla potilailla havaitun kanssa. Haittavaikutuksista heitehuimausta (30 % vs. 28 % kaikilla aikuisilla), anemiasia (35 % vs. 27 % kaikilla aikuisilla), ripulia (25 % vs. 22 % kaikilla aikuisilla), lihasheikkoutta (13 % vs. 10 % kaikilla aikuisilla), verihutalelmäärän laskua (12 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla), kävelyhäiriötä (9 % vs. 5 % kaikilla aikuisilla) ja makuhäiriötä (9 % vs. 6 % kaikilla aikuisilla) esiintyi yleisemmin 65-vuotiailla ja vanhemmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX12.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho

Yleiskatsaus tutkimuksiin

VITRAKVI-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmessa, syöpää sairastaville aikuisille ja pediatrialle potilaille suoritettussa avoimessa, yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (taulukko 5). Tutkimukset jatkuvat yhä.

Tutkimukseen 1 ja tutkimukseen 3 ("SCOUT") saivat osallistua potilaat, joilla oli dokumentoitu *NTRK*-fuusiogeeni tai joilla ei ollut sitä. Tutkimukseen 2 ("NAVIGATE") otetuilla potilailla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä. Tehon yhdistettyyn ensisijaiseen analyysijoukkoon oli otettu näistä kolmesta tutkimuksesta mukaan 302 potilasta, joilla oli TRK-fuusiopositiivinen syöpä. Mukaan otetuilla potilailla oli RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitu, mitattavissa oleva sairaus, muu kuin keskushermostossa oleva primaarikasvain ja he olivat saaneet vähintään yhden annoksen larotrektrinibia heinäkuusta 2023 lähtien. Näiden potilaiden oli täytynyt saada edeltävä syöpätyypin ja syövän vaiheen mukainen standardihoito tai tutkijan arvioon perustuen heidän olisi täytynyt käydä läpi radikaali leikkaus (kuten esimerkiksi raaja-amputaatio, kasvojen resektio tai halvaukseen johtava toimenpide), tai oli todennäköistä, että he eivät olisi pitkälle edenneen sairautensa vuoksi sietäneet

käytettävissä olevia vakiohoitoja tai saaneet niistä kliinisesti merkittävää hyötyä. Tärkeimmät tehon päätetapahtumat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) määrittelemät kokonaisvasteprocentti (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Lisäksi 55:ä potilasta, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia ja mitattavissa oleva sairaus lähtötilanteessa, hoidettiin tutkimuksessa 2 ("NAVIGATE") ja tutkimuksessa 3 ("SCOUT").

Neljäkymmentä 55 potilaasta, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain, olivat saaneet aiemmin syöpähoitoa (leikkaus, sädehoito ja/tai aiempi systeeminen hoito). Tutkija arvioi kasvainvasteet käyttäen RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä.

NTRK-fuusiogeenit identifioitiin kudospäätteistä käyttämällä seuraavia molekulaarisia testimenetelmiä: uuden sukupolven sekvensointi (NGS) 320 potilaalla, polymeerasiketjureaktio (PCR) 14 potilaalla, fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio (FISH) 18 potilaalla ja muu testimenetelmä (sekvensointi, NanoString, Sanger-sekvensointi tai kromosomisiru) 5 potilaalla.

Taulukko 5: Tehon analyysieihin mukaan otetut kiinteiden ja primaaristen keskushermoston kasvainten kliiniset tutkimukset

Tutkimuksen nimi, asetelma ja potilasjoukko	Annos ja lääkekuoto	Tehon analyysiin mukaan otetut kasvaintyyppit	n
Tutkimus 1 NCT02122913 - Vaiheen 1 avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; laajennuskohortti edellytti kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeeni - Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaita), joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeeni	Annokset, joiden suuruus on enintään 200 mg kerran tai kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraalliliuos)	Kilpirauhanen (n=4) Sylkirauhanen (n=3) GIST (n=2) ^a Pehmytkudossarkooma (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Tuntematon primaarinen syöpä (n=1)	13
Tutkimus 2 "NAVIGATE" NCT02576431 - Vaiheen 2 monikansallinen avoin kasvaimien ns. koritutkimus ("basket" study) - Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, joihin liittyi <i>NTRK</i>-fuusiogeeni	100 mg kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraalliliuos)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Pehmytkudossarkooma (n=28) Kilpirauhanen (n=26) ^b Sylkirauhanen (n=24) Paksusuoli (n=24) Keskushermosto, primaarinen (n=19) Melanooma (n=10) ^b Rinta, ei-sekretorinen (n=9) ^b Haima (n=7) Rinta, sekretorinen (n=5) Kolangiokarsinooma (n=4) GIST (n=3) ^a Maha (n=3) Eturauhanen (n=2) Umpilisäke, epätyypillinen karsinoidi keuhkosyöpä, osteosarkooma, kohdunkaula, maksa ^e , pohjukaissuoli, korvakäytävä ^b ,	208

		ruokatorvi, SCLC ^{b, d} , peräsuoli, kivekset ^b , kateenkorva, tuntematon primaarinen syöpä, uroteeli, kohtu (kutakin n=1)	
Tutkimus 3 "SCOUT" NCT02637687 - Vaiheen 1/2 monikansallinen, avoin annoksen nosto- ja laajennustutkimus; Vaiheen 2 laajennuskohortti edellytti pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, joissa oli <i>NTRK</i>-fuusiogeneeni, mukaan lukien paikallisesti edennyt infantiili fibrosarkooma - Vastasyntyneet - 21 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat, joilla oli pitkälle edennyt syöpä tai primaarisia keskushermoston kasvaimia	Annokset, joiden suuruus on enintään 100 mg/m ² kahdesti päivässä (25 mg, 100 mg kapselit tai 20 mg/ml oraaliliuos)	Infantiili fibrosarkooma (n=49) Pehmytkudossarkooma (n=42) ^b Primaarinen keskushermosto (n=36) Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma (n=2) Osteosarkooma (n=2) Rinta, sekretorinen, kohdunkaula, lipofibromatoosi, melanooma, kilpirauhanen (kutakin n=1)	136
Potilaiden kokonaismäärä (n)			357

* käsittää 302 potilasta, joilla IRC on arvioinut kasvainvasteen ja 55 potilasta, joilla on primaarisia keskushermoston kasvaimia (mukaan lukien astrocytoma, ganglioglioma, glioblastoma, glioma, glioneuronaaliset kasvaimet, neuronaaliset ja sekamuotoiset neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet ja primitiivinen neuro-ektodermaalinen kasvain, ei spesifinen) ja joilla tutkija on arvioinut kasvainvasteen

^a GIST: ruoansulatuskanavan stroomakasvain

^b aivoissa olevia metastaaseja havaittiin joillakin potilailla seuraavissa kasvaintyypeissä: keuhkot (NSCLC, SCLC), kilpirauhanen, melanooma, rinta (ei-sekretorinen), korvakäytävä, pehmytkudossarkooma ja kivekset

^c NSCLC: ei-pienisolainen keuhkosityöpä

^d SCLC: pienisolainen keuhkosityöpä

^e hepatosellulaarinen karsinoma

Yhdistettyyn analyysiin otettujen 302 potilaan, joilla oli kiinteitä kasvaimia, joissa oli *NTRK*-fuusiogeneeni, ominaisuudet lähtötilanteessa olivat seuraavat: mediaani-ikä 44 vuotta (vaihteluväli 0 - 90 vuotta); 33 % < 18-vuotiaita ja 67 % ≥ 18-vuotiaita; 55 % valkoihoisia ja 47 % miehiä; ja ECOG PS 0 - 1 (88 %), 2 (10 %) tai 3 (2 %). Yhdeksänkymmentäyksi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi terapiaksi. Näistä 71 % oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa mediaanin ollessa 1 aiemmin saatu hoito. Kaikista potilaista 26 % ei ollut saanut aiemmin mitään systeemistä terapiaa. Näillä 302 potilaalla yleisimmät kasvaintyyppit olivat pehmytkudossarkooma (24 %) infantiili fibrosarkooma (16 %), keuhkosityöpä (11 %), kilpirauhasen syöpä (10 %), sylkirauhaskasvain (9 %) ja paksusuolisyöpä (8 %).

Lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet 55 potilaalle, joilla oli keskushermoston kiinteä kasvain, joissa oli tutkijan mukaan *NTRK*-fuusiogeneeni, olivat seuraavat: mediaani-ikä 11 vuotta (vaihteluväli 0 - 79 vuotta); 38 potilasta < 18-vuotiaita ja 17 potilasta ≥ 18-vuotiaita, 36 potilasta valkoihoisia ja 27 potilasta miespuolisia ja ECOG PS 0 - 1 (47 potilasta) tai 2 (5 potilasta). 52 potilasta (95 %) olivat saaneet aiemmin syöpäsairautensa hoitoa, joka määriteltiin joko leikkaushoidoksi, sädehoidoksi tai systeemiseksi hoidoksi. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaani oli 1.

Tehoa koskevat tulokset

Taulukoissa 6 ja 7 esitetään seuraavat yhdistetyt tehoa koskevat tulokset: kokonaisvasteprosentti, vasteen kesto ja aika ensimmäiseen vasteeseen ensisijaisessa analyysijoukossa (n=302) sekä myöhemmin (*post-hoc*) lisätyt primaariset keskushermostokasvaimet (n=55) muodostaen yhdistetyn joukon (n=357).

Taulukko 6: Kiinteiden kasvainten yhdistetyt tehoa koskevat tulokset mukaan lukien ja pois lukien primaariset keskushermoston kasvaimet

Tehon parametri	Kiinteiden kasvainten analyysi pois lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=302) ^a	Kiinteiden kasvainten analyysi, mukaan lukien primaariset keskushermostokasvaimet (n=357) ^{a, b}
Kokonaisvasteprosentti (ORR) % (n) [95 % CI]	65 % (195) [59, 70]	59 % (210) [54, 64]
Täydellinen vaste (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Täydellinen patologinen vaste ^c	6 % (17)	5 % (17)
Osittainen vaste (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Vasteen kesto (mediaani, kuukautta) [vaihteluväli]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% joissa kesto ≥ 12 kuukautta	79 %	78 %
% joissa kesto ≥ 24 kuukautta	67 %	65 %
% joissa kesto ≥ 36 kuukautta	55 %	54 %
% joissa kesto ≥ 48 kuukautta	48 %	47 %

+ merkitsee edelleen jatkuva

^a Riippumattoman arviointitoimikunnan analyysi koskien kiinteitä kasvaimia, primaariset keskushermostokasvaimet pois lukien, RECIST v1.1 -kriteerien mukaan (302 potilasta).

^b Tutkijan arviointi, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä ja joka koski primaarisia keskushermostokasvaimia (55 potilasta).

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

Taulukko 7: Kokonaisvasteprosentti ja vasteen kesto kasvaintyypeittäin*

Kasvaintyyppi	Potilaat (n=357)	Kokonaisvasteprosentti ^a		Vasteen kesto			
		%	95 % CI	≥ 12 kk	≥ 24 kk	≥ 36 kk	Vaihteluväli (kk)
Pehmytkudos-sarkooma	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primaarinen keskushermosto-kasvain	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantiili fibrosarkooma	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Keuhkot	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Kilpirauhanen	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Sylkirauhanen	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Paksusuoli	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Rinta	15						
Ei-sekretorinen ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekretorinen ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanooma	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Haima	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Ruoansulatuskanavan stroomakasvain	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Osteosarkooma	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Synnynnäinen mesoblastinen nefrooma	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Kohdunkaula	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Tuntematon primaarinen syöpä	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Korvakäytävä	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

NR = ei saavutettu (not reached)

* seuraavista kasvaintyypeistä ei ole saatavilla tietoja: kolangiokarsinooma (n=4), maha (n=3), eturauhanen (n=2), umpilisäke, maksa, pohjukaissuoli, lipofibromatoosi, ruokatorvi, peräsuoli, kivekset, kateenkorva, uroteeli, kohtu (kukin n=1) + tarkoittaa meneillään olevaa vastetta

^a arvioitu riippumattoman arviointitoimikunnan analyysin mukaan RECIST v1.1 -kriteerein kaikkien kasvaintyyppien osalta lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla oli primaarinen keskushermoston kasvain ja joita arvioitiin käyttäen tutkijan arviointia, jossa käytettiin joko RANO- tai RECIST v1.1 -kriteereitä

^b 3 täydellistä ja 2 osittaista hoitovastetta

^c 1 täydellinen ja 2 osittaista hoitovastetta

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

Aikuisten alaryhmässä (n=220) kokonaisvasteprosentti oli 50 %. Pediatriisessa alaryhmässä (n=137) kokonaisvasteprosentti oli 72 %.

Potilaista 247:lle tehtiin laaja molekulaarinen tutkimus ennen larotrekinihoitoa.

Kokonaisvasteprosentti niillä 117 potilaalla, joilla oli muita genomimuutoksia *NTRK*-fuusiogeenin lisäksi, oli 54 % ja niillä 130 potilaalla, joilla ei ollut muita genomimuutoksia, kokonaisvasteprosentti oli 68 %.

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko

Yhdistetty ensisijainen analyysijoukko koostui 302 potilaasta ja siihen ei sisällynyt primaarisia keskushermostokasvaimia. Hoitoajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 14,4 kuukautta

(vaihteluväli: 0,1 - 87,4 kuukautta) perustuen heinäkuun 2023 välianalyysiin. Viisikymmentäkolme prosenttia potilaista oli saanut VITRAKVI-valmistetta 12 kuukauden ajan tai kauemmin, 36 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 24 kuukauden ajan tai kauemmin ja 24 % oli saanut VITRAKVI-valmistetta 36 kuukauden ajan tai kauemmin seurannan jatkuessa analyysin suorittamishetkellä. Analyysin suorittamishetkellä vasteen mediaanikesto on 43,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,0+ - 73,7+), arviolta 79 % [95 % CI: 72, 85] vasteista kesti 12 kuukautta tai kauemmin, 67 % [95 % CI: 60, 74] vasteista kesti 24 kuukautta tai kauemmin ja 55 % [95 % CI: 47, 64] vasteista kesti 36 kuukautta tai kauemmin. Kahdeksankymmentäkolme prosenttia (83 %) [95 % CI: 79; 87] hoidetuista potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon alkamisesta, 74 % [95 % CI: 68, 79] kahden vuoden kuluttua hoidon alkamisesta ja 70 % [95 % CI: 64, 75] kolmen vuoden kuluttua kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa vielä saavuttamatta. Analyysin suorittamishetkellä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 28,1 kuukautta, niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa ja joiden tauti ei ollut edennyt, oli vuoden kuluttua 62 % [95 % CI: 56, 68], kahden vuoden kuluttua 54 % [95 % CI: 48, 60] ja kolmen vuoden kuluttua 43 % [95 % CI: 37, 50]. Kasvaimen koon mediaani pieneni yhdistetyssä ensisijaisessa analyysijoukossa 65 %.

Potilaat, joilla oli primaarisia keskushermoston kasvaimia

Analyysihetkellä niistä 55 potilaasta, joilla oli primaari keskushermoston kasvain, varmistettu hoitovaste havaittiin 15 potilaalla (27 %), joista täydellinen hoitovaste 3 potilaalla (5 %) ja osittainen hoitovaste 12 potilaalla (22 %). 24 muulla potilaalla (44 %) sairaus oli stabiili. Kahdellatoista potilaalla (22 %) sairaus oli etenevä. Tietojen keräämisen lopettamisen hetkellä hoitoaika vaihteli välillä 1,2 - 62,9 kuukautta ja hoito oli meneillään 16 potilaalla 55:stä, näistä potilaista 15:n saadessa etenemisen jälkeistä hoitoa.

Ehdollinen hyväksyntä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Imeytyminen

VITRAKVI-valmistetta on saatavana kapselina ja oraaliliuoksena.

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

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

Mahan pH:ta nostavien aineiden vaikutus larotrektrinibiin

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erittyminen

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, altistus ($C_{\max}$ ja AUC) pediatriassa potilailla suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä, oli suurempi kuin aikuisten (> 18 vuotta) altistus, kun näille annettiin 100 mg:n annos kahdesti päivässä (ks. taulukko 8).

Tietoa pienten lasten (1 kuukautta - < 2 vuotta) altistuksesta suositelluilla annoksilla on rajoitetusti (n=40).

Taulukko 8: Altistus ($C_{\max}$ ja AUC päivänä 1^a) ikäryhmän mukaan suositellulla annoksella, joka oli 100 mg/m² mutta enintään 100 mg kahdesti päivässä

Ikäryhmä	n=348 ^b	Kerrannaisero verrattuna ≥ 18 -vuotiaisiin potilaisiin ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 - < 3 kuukautta	9	4,2	4,5
3 - < 6 kuukautta	4	2,6	2,5
6 - < 12 kuukautta	18	2,5	1,9
1 - < 2 vuotta	9	2,0	1,4
2 - < 6 vuotta	31	2,0	1,4
6 - < 12 vuotta	26	1,5	1,2
12 - < 18 vuotta	27	1,2	1,0
≥ 18 vuotta	224	1,0	1,0

^a plasmakonsentraatioaikäyrän alla oleva alue 24 tunnin ajan päivänä 1

^b potilaiden lukumäärä 26. marraskuuta 2020 alkaen

^c kerrannaisero on mainitun ikäryhmän suhde ≥ 18 -vuotiaiden ryhmään. Kerrannaisero 1 tarkoittaa, että ei eroa ole.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Muut erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

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

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

Alkiotoksisuus/teratogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Larotrektrinibillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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

Turvallisuusfarmakologia

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Hydroksipropyylibeetadeksi 0,69
Sukraloosi (E 955)
Natriumsitraatti (E 331)
Natriumbentsoaatti (E 211)
Mansikka-aromi
Sitruunahappo (E 330)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 10 vuorokautta.
Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

6.4 Säilytys

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

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kellanruskea lasinen (tyyppi III) pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropeenin (PP) -kierrekorkki.

Yksi kotelo sisältää kaksi pulloa, jossa kussakin on 50 ml oraaliliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Mittaruisku:

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

Nenämahaletku

- Käytä sopivaa nenämahaletkua. Nenämahaletkun ulkoinen halkaisija on valittava potilaan ominaisuuksien mukaan. Tyypilliset letkun halkaisijat, letkun pituudet ja niiden mukaan lasketut esitäyttötilavuudet esitetään taulukossa 9.
- Ravinnon anto on keskeytettävä ja letku on huuhdeltava vähintään 10 ml:lla vettä. HUOM: ks. vastasyntyneitä ja potilaita, joilla on nesterajoituksia, koskevat poikkeukset luettelossa alempana.
- VITRAKVI-valmisteen viemiseen nenämahaletkuun on käytettävä sopivaa ruiskua. Jotta voidaan varmistua siitä, että VITRAKVI on annettu ja että letku puhdistuu annon jälkeen, letku on huuhdeltava uudelleen vähintään 10 ml:lla vettä. Kun hoidetaan VITRAKVI-valmisteella vastasyntyneitä ja lapsia, joilla on nesterajoituksia, voidaan joutua huuhtelemaan letku pienemmällä, 0,5 - 1 ml:n määrällä vettä tai ilmalla.
- Aloita ravinnon antaminen uudelleen.

Taulukko 9: Eri ikäryhmille suositellut letkukoot

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

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

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toimitettava suurennettua otoskokoa koskeva yhdistetty analyysi sekä tutkimuksen LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) loppuraportti, jotta larotrektrinibin histologiasta riippumattomasta tehosta saadaan lisävarmistus ja jotta ensisijaiset ja toissijaiset resistenssimekanismit voidaan selvittää.	31. maaliskuu 2025
Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen LOXO-TRK-15003 (SCOUT) loppuraportti, joka sisältää 5 vuoden seurantatiedot, jotta larotrektrinibin pitkäaikaista toksisuutta ja kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia pediatriisille potilaille voitaisiin selvittää edelleen siten, että keskitytään erityisesti hermoston kehitykseen sekä kognitiivisiin toimintoihin.	31. maaliskuu 2027

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotreklinibisulfaattia määrän, joka vastaa 25 mg larotreklinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

VITRAKVI 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 25 mg kapseli, kova
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotreklinibisulfaattia määrän, joka vastaa 25 mg larotreklinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotreklinibisulfaattia määrän, joka vastaa 100 mg larotreklinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 **kovaa** kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

VITRAKVI 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 100 mg kapseli, kova
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää larotreklinibisulfaattia määrän, joka vastaa 100 mg larotreklinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niellään kokonaisena.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VITRAKVI 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 30 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: E 211. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 x 50 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 10 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VITRAKVI 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos
larotreklinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: E 211. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 ml oraaliliuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 10 vuorokauden kuluessa avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/19/1385/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään

Mihin VITRAKVI-valmistetta käytetään

VITRAKVI sisältää larotreklinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta.

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

VITRAKVI-valmistetta käytetään vain silloin, kun

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

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

Miten VITRAKVI vaikuttaa

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

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

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

Älä ota VITRAKVI-valmistetta jos

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

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

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

Muut lääkevalmisteet ja VITRAKVI

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

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen ottaminen ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Ehkäisy – miehille ja naisille

Vältä raskaaksi tulemista kun käytät tätä lääkettä.

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

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

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

Kysy neuvoa lääkäriltä sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttäminen

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

3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon on otettava

Aikuiset (18-vuotiaasta alkaen)

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

Lapset ja nuoret

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

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

Miten tätä lääkettä otetaan

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

Jos otat enemmän VITRAKVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa VITRAKVI-valmistetta

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

Jos lopetat VITRAKVI-valmisteen oton

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

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

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

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

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

- saatat saada mustelmia tai verenvuotoja tavallista herkemmin; nämä voivat olla verihiutale määrän laskun (trombosytopenian) oireita
- makuu- tai suunmuutuminen (dysgeusia)
- lihasheikkous
- lisääntynyt alkalisen fosfaatin määrä verikokeissa (hyvin yleistä lapsilla).

Tuntematon (esiintyvyys ei ole tiedossa):

- sinulla saattaa esiintyä samanaikaisesti väsymystä, kipua oikealla ylävatsalla, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia tai oksentelua, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, mustelma- tai verenvuototaipumusta ja virtsan tummaa väriä. Nämä voivat olla maksaongelmien oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VITRAKVI sisältää

Vaikuttava aine on larotrektrinibi.

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

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

Muut aineet ovat:

Kapselin kuori:

- liivate
- titaanidioksidi (E 171)

Painomuste:

- shellakka, valkaistu vahaton
- indigokarmiinin alumiinilakka (E 132)
- titaanidioksidi (E 171)
- propyleeniglykoli (E 1520)
- dimetikoni 1000

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos larotrektrinibi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään

Mihin VITRAKVI-valmistetta käytetään

VITRAKVI sisältää larotrektrinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta.

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

VITRAKVI-valmistetta käytetään vain silloin, kun

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

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

Miten VITRAKVI vaikuttaa

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

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

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

Älä ota VITRAKVI-valmistetta jos

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

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

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

Muut lääkevalmisteet ja VITRAKVI

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

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen ottaminen ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Ehkäisy – miehille ja naisille

Vältä raskaaksi tulemistä kun käytät tätä lääkettä.

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

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

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

Kysy neuvoa lääkäriltä sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttäminen

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

VITRAKVI sisältää:

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

3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon on otettava

Aikuiset (18-vuotiaasta alkaen)

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

Lapset ja nuoret

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

Miten tätä lääkettä otetaan

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

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

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

Jos otat enemmän VITRAKVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa VITRAKVI-valmistetta

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

Jos lopetat VITRAKVI-valmisteen oton

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

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

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

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

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

- saatat saada mustelmia tai verenvuotoja tavallista herkemmin; nämä voivat olla verihiutalemäärän laskun (trombosytopenian) oireita
- makuuain muuttuminen (dysgeusia)
- lihasheikkous
- lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä verikokeissa (hyvin yleistä lapsilla).

Tuntematon (esiintyvyys ei ole tiedossa):

- sinulla saattaa esiintyä samanaikaisesti väsymystä, kipua oikealla ylävatsalla, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia tai oksentelua, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, mustelma- tai verenvuototaipumusta ja virtsan tummaa väriä. Nämä voivat olla maksaongelmien oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VITRAKVI sisältää

Vaikuttava aine on larotreklinibi.

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg larotreklinibia (sulfaattina).

Muut aineet ovat:

- puhdistettu vesi
- sakkaroosi
- hydroksipropyylibeetadeksi 0,69
- glyseroli (E 422)
- sorbitoli (E 420)
- natriumsitraatti (E 331)
- natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E 339)
- sitruunahappo (E 330)
- propyleeniglykoli (E 1520)
- kaliumsorbaatti (E 202)
- metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)
- sitrushedelmän aromi
- luontainen aromi.

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

VITRAKVI on kirkas keltainen tai oranssi oraaliliuos.

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

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

VITRAKVI 20 mg/ml oraaliliuos larotrektrinibi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä VITRAKVI on ja mihin sitä käytetään

Mihin VITRAKVI-valmistetta käytetään

VITRAKVI sisältää larotrektrinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta.

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

VITRAKVI-valmistetta käytetään vain silloin, kun

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

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

Miten VITRAKVI vaikuttaa

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

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

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

Älä ota VITRAKVI-valmistetta jos

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

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

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

Muut lääkevalmisteet ja VITRAKVI

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

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

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

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

VITRAKVI-valmisteen ottaminen ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Ehkäisy – miehille ja naisille

Vältä raskaaksi tulemistä kun käytät tätä lääkettä.

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

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

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

Kysy neuvoa lääkäriltä sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttäminen

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

VITRAKVI sisältää:

- 2 mg **natriumbentsoattia** per 1 ml
- alle 1 mmol (tai 23 mg) **natriumia** per 5 ml eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten VITRAKVI-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon on otettava

Aikuiset (18-vuotiaasta alkaen)

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

Lapset ja nuoret

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

Miten tätä lääkettä otetaan

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

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

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

Jos otat enemmän VITRAKVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa VITRAKVI-valmistetta

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

Jos lopetat VITRAKVI-valmisteen oton

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

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

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

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

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

- saatat saada mustelmia tai verenvuotoja tavallista herkemmin; nämä voivat olla verihiutalemäärän laskun (trombosytopenian) oireita
- makuuastein muuttuminen (dysgeusia)
- lihasheikkous
- lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä verikokeissa (hyvin yleistä lapsilla).

Tuntematon (esiintyvyys ei ole tiedossa):

- sinulla saattaa esiintyä samanaikaisesti väsymystä, kipua oikealla ylävatsalla, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia tai oksentelua, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, mustelma- tai verenvuototaipumusta ja virtsan tummaa väriä. Nämä voivat olla maksaongelmien oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. VITRAKVI-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Kun pullo on avattu, lääke on käytettävä 10 vuorokauden kuluessa avaamisesta.
- Älä ota lääkettä, jos pullo tai pullon kierrekorkki näyttää vaurioituneilta tai jos näyttää siltä, että pullo on vuotanut.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VITRAKVI sisältää

Vaikuttava aine on larotreklinibi.

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg larotreklinibia (sulfaattina).

Muut aineet ovat:

- puhdistettu vesi
- hydroksipropyylibeetadeksi 0,69
- sukraloosi (E 955)
- natriumsitraatti (E 331)
- natriumbentsoaatti (E 211)
- mansikka-aromi
- sitruunahappo (E 330).

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

VITRAKVI on väritön, keltainen, oranssi, punainen tai ruskehtava oraaliliuos.

Yhdessä kotelossa on kaksi lapsiturvallista lasipulloa, jotka kukin sisältävät 50 ml oraaliliuosta.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

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