

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler
VITRAKVI 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder larotrectinibsulfat, svarende til 25 mg larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder larotrectinibsulfat, svarende til 100 mg larotrectinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler

Hvid, uigennemsigtig, hård gelatinekapsel, størrelse 2 (18 mm lang x 6 mm bred), med "BAYER"-kors præget i blå og "25 mg" på kapslens underdel.

VITRAKVI 100 mg hårde kapsler

Hvid, uigennemsigtig, hård gelatinekapsel, størrelse 0 (22 mm lang x 7 mm bred), med "BAYER"-kors præget i blå og "100 mg" på kapslens underdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VITRAKVI som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter, med solide tumorer, der udviser en neurotrofisk tyrosinkinaserceptor (*NTRK*)-genfusion,

- som har en sygdom, der er lokalt avanceret, metastatisk eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis fører til svær morbiditet og
- som ikke har nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med VITRAKVI skal påbegyndes af læger med erfaring i administration af behandlinger mod cancer.

Tilstedeværelsen af en *NTRK*-genfusion i en tumorprøve bør bekræftes med en valideret test, før behandlingen med VITRAKVI kan påbegyndes.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg larotrectinib to gange dagligt, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Pædiatrisk population

Doseringen hos pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladearealet (*body surface area*, BSA). Den anbefalede dosis hos pædiatriske patienter er 100 mg/m² larotrectinib, to gange dagligt med maksimalt 100 mg pr. dosis, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage to doser på samme tid som erstatning for den glemte dosis. Patienterne bør tage den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt. Hvis patienten kaster op efter indtagelse af en dosis, må patienten ikke tage en til dosis som erstatning for den dosis, der blev kastet op.

Dosismodifikation

For alle grad 2-bivirkninger kan en fortsat dosering være hensigtsmæssig, hvor en nøje overvågning anbefales for at sikre, at toksiciteten ikke forværres.

For alle grad 3- eller 4-bivirkninger, der ikke henfører til leverfunktionstestanomali:

- VITRAKVI bør pauseres, indtil bivirkningen går væk eller vender tilbage til niveauet ved *baseline* eller grad 1. Hvis bivirkningen er væk inden for 4 uger, genoptages behandlingen ved den næste dosismodifikation.
- VITRAKVI bør seponeres permanent, hvis bivirkningen ikke går væk inden for 4 uger.

De anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI for bivirkninger kan ses i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI ved bivirkninger

Dosismodifikation	Voksne og pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på mindst 1,0 m ²	Pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på under 1,0 m ²
Første	75 mg 2 gange dagligt	75 mg/m ² 2 gange dagligt
Anden	50 mg 2 gange dagligt	50 mg/m ² 2 gange dagligt
Tredje	100 mg én gang dagligt	25 mg/m ² 2 gange dagligt ^a

^a Pædiatriske patienter, som behandles med en dosis på 25 mg/m² to gange dagligt, bør forblive på denne dosis, selv hvis legemsoverfladen bliver større end 1,0 m² under behandlingen. Den maksimale dosis bør være 25 mg/m² to gange dagligt ved den tredje dosismodifikation.

VITRAKVI bør seponeres permanent hos patienter, som ikke kan tolerere VITRAKVI efter tre dosismodifikationer.

De anbefalede dosisanbefalinger i tilfælde af leverfunktionstest anomalier i løbet af behandlingen med VITRAKVI kan ses i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosismodifikationer og håndtering af VITRAKVI ved leverfunktionstest anomalier

Laboratorieparametre	Anbefalede forholdsregler
Grad 2 ALAT og/eller ASAT ($> 3 \times \text{ULN}$ og $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Udfør laboratorieevalueringer i serie hyppigt efter observation af grad 2-toksicitet, indtil den går væk, for at fastslå om en dosisafbrydelse eller –reduktion er nødvendig.
Grad 3 ALAT og/eller ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$ og $\leq 20 \times \text{ULN}$) eller Grad 4 ALAT og/eller ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) med bilirubin $< 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen indtil bivirkningen går væk eller forbedres til <i>baseline</i>. Overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen er væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. Sponer behandlingen permanent, hvis en bivirkning ikke går væk. - Genoptag ved den næste dosismodifikation, hvis bivirkningerne går væk. Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Sponer behandlingen permanent, hvis der opstår en grad 4 ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, efter behandlingen er blevet genoptaget.
ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen og overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen går væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. - Overvej en permanent seponering af behandlingen. - Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Hvis behandlingen genoptages, skal der startes ved den næste lavere dosis. Overvåg leverfunktionen hyppigt ved genstart. - Sponer behandlingen permanent, hvis bivirkningen vender tilbage efter behandlingen genoptages.

ALAT Alaninaminotransferase

ASAT Aspartataminotransferase

ULN Øvre normalgrænse (*upper limit of normal*)

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er anbefalet hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Startdosis af VITRAKVI bør nedsættes med 50 % hos patienter med moderat (Child-Pugh B) til svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med potente CYP3A4-inhibitorer

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent CYP3A4-inhibitor samtidigt, bør VITRAKVI-dosen reduceres med 50 %. Efter inhibatoren er blevet seponeret i 3 til 5 eliminationshalveringstider, bør VITRAKVI genoptages ved den dosis, der blev taget, før der påbegyndtes en CYP3A4-inhibitor (se pkt. 4.5).

Administration

VITRAKVI er til oral anvendelse.

VITRAKVI fås som en kapsel eller oral opløsning med tilsvarende oral biotilgængelighed og der kan skiftes mellem de to formuleringer.

Patienten bør rådes til at sluge kapslen hel med et glas vand. På grund af den bitre smag, må kapslen ikke åbnes, tygges eller knuses.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad, men de må ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning på tværs af tumortyper

Fordelen ved VITRAKVI er blevet klarlagt i studier med en enkelt arm, der omfatter en relativt lille udsnit af patienter, hvis tumorer udviser NTRK-genfusioner. Gunstige virkninger af VITRAKVI er blevet vist baseret på den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal af tumortyper. Virkningen kan være kvantitativt forskellig afhængigt af tumortype såvel som af samtidige genetiske ændringer (se pkt. 5.1). Af disse grunde bør VITRAKVI kun anvendes, hvis der ikke findes behandlingsmuligheder, hvor klinisk fordel er blevet klarlagt, eller hvor sådanne behandlingsmuligheder er blevet opbrugt (dvs. ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheder).

Neurologiske reaktioner

Neurologiske reaktioner, herunder svimmelhed, gangforstyrrelse og paræstesi blev rapporteret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). For de fleste neurologiske reaktioner opstod disse i løbet af de første 3 måneders behandling. Det bør overvejes at tilbageholde, reducere eller seponere doseringen af VITRAKVI, afhængig af hvor svære og vedvarende disse symptomer er (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Unormale leverfunktionstests, herunder forhøjet ALAT, ASAT, basisk fosfatase (*alkaline phosphatase*, ALP) og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). De fleste ALAT- og ASAT-forhøjelser opstod i løbet af 3 måneder efter start af behandling. Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad, og stigninger i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret.

Hos patienter med forhøjede levertransaminaser, skal VITRAKVI tilbageholdes, dosis skal modificeres eller lægemidlet skal seponeres baseret på sværhedsgraden (se pkt. 4.2).

Leverfunktionen, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin, skal overvåges før den første dosis, dernæst hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, dernæst månedligt i løbet af de næste 6 måneders behandling, dernæst periodisk i løbet af behandlingen. Hos patienter, der udvikler transaminaseforhøjelser, er det nødvendigt med hyppigere tests (se pkt. 4.2).

Samtidig administration med CYP3A4/P-gp-induktorer

Grundet risiko for nedsat eksponering (se pkt. 4.5) bør samtidig administration af potente eller moderate CYP3A4/P-gp-induktorer med VITRAKVI undgås.

Kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mænd med reproduktionspotentiale med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, skal rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre stoffer på larotrectinib

Virkning af CYP3A-, P-gp og BCRP-inhibitorer på larotrectinib

Larotrectinib er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-inhibitorer, P-gp og BCRP-inhibitorer (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol eller grapefrugt) kan øge plasmakoncentrationen af larotrectinib (se pkt. 4.2).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med itraconazol (en potent CYP3A-inhibitor og P-gp og BCRP-inhibitor) 200 mg en gang dagligt i 7 dage forhøjede larotrectinib C_{max} og AUC hhv. 2,8 gange og 4,3 gange.

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med en enkeltdosis på 600 mg rifampicin (en P-gp og BCRP-inhibitor) forhøjede larotrectinib C_{max} og AUC hhv. 1,8 gange og 1,7 gange.

Virkning af CYP3A- og P-gp-induktorer på larotrectinib

Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-induktorer og potente P-gp-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin eller perikon) kan nedsætte plasmakoncentrationerne af larotrectinib og bør undgås (se pkt. 4.4).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med rifampicin (en potent CYP3A- og P-gp-induktor) 600 mg én gang dagligt i 11 dage reducerede larotrectinib C_{max} og AUC med hhv. 71 % og 81 %. Der foreligger ingen kliniske data vedrørende virkningen af en moderat induktor, men der forventes et fald i eksponeringen for larotrectinib.

Virkning af larotrectinib på andre stoffer

Virkning af larotrectinib på CYP3A-substrater

Kliniske data hos raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af VITRAKVI (100 mg to gange dagligt i 10 dage) forhøjede C_{max} og AUC for oralt midazolam 1,7 gange, sammenlignet med midazolam alene, hvilket tyder på, at larotrectinib er en svag inhibitor af CYP3A.

Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk interval (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus eller tacrolimus) hos patienter, der tager VITRAKVI. Hvis det er nødvendigt at bruge disse CYP3A-substrater med snævert terapeutisk interval til patienter, der samtidigt tager VITRAKVI, kan det være nødvendigt at reducere dosis af CYP3A-substrater som følge af bivirkninger.

Virkning af larotrectinib på CYP2B6-substrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib inducerer CYP2B6. Samtidig administration af larotrectinib og CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan reducere eksponeringen.

Virkning af larotrectinib på andre transportersubstrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en inhibitor af OATP1B1. Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med OATP1B1-substrater. Det kan derfor ikke udelukkes, om samtidig administration af larotrectinib og OATP1B1-substrater (f.eks. valsartan, statiner) kan forhøje deres eksponering.

Virkningen af larotrectinib på substrater af PXR-regulerede enzymer

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en svag induktor af PXR-regulerede enzymer (f.eks. CYP2C familien og UGT). Samtidig administration af larotrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan reducere deres eksponering.

Hormonelle kontrceptiva

Det vides på nuværende tidspunkt ikke, om larotrectinib reducerer effektiviteten af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva. Derfor bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Baseret på virkningsmekanismen, kan fosterskader ikke udelukkes, når larotrectinib administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder bør få taget en graviditetstest, før de påbegynder behandlingen med VITRAKVI.

Kvinder med reproduktionspotentialer skal rådes til at bruge meget sikker kontrception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis. Eftersom det på nuværende tidspunkt er ukendt, om larotrectinib kan reducere virkningen af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

Mænd med reproduktionspotentialer med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, bør rådes til at bruge meget sikker kontrception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om larotrectinibs virkning på fertilitet. Der blev ikke observeret nogen relevante virkninger på fertilitet i toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af larotrectinib til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør VITRAKVI undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om larotrectinib/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med VITRAKVI og i 3 dage efter den sidste dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VITRAKVI påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret svimmelhed og træthed hos patienter, der fik larotrectinib, især grad 1 og 2 i de første 3 måneder af behandlingen. Det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i dette tidsrum. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er rimeligt sikre på, at behandlingen med VITRAKVI ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt forekommende bivirkninger med VITRAKVI ($\geq 20\%$) præsenteret i rækkefølge efter faldende hyppighed var forhøjet ALAT (36 %), forhøjet ASAT (33 %), opkastning (30 %), anæmi (28 %), forstoppelse (28 %), diarré (27 %), kvalme (24 %), træthed (23 %) og svimmelhed (20 %).

Hovedparten af bivirkninger var af grad 2 eller 3. For bivirkningerne med reduktion af neutrofiltallet (2 %), forhøjet ALAT (1 %), forhøjet ASAT, nedsat leukocytal, nedsat trombocytal, muskelsvaghed og forhøjet basisk fosfatase i blodet (hver hos $< 1\%$), var grad 4 den højeste rapporterede grad. Den højeste rapporterede grad for bivirkningerne anæmi (7 %), vægtøgning (6 %), diarré (4 %), gangforstyrrelse og opkastning (hver 1 %) og træthed, svimmelhed, paræstesi, kvalme, myalgi og forstoppelse (hver hos $< 1\%$) var grad 3.

Permanent seponering af VITRAKVI for behandlingsrelaterede bivirkninger forekom hos 2 % af patienterne (2 tilfælde af hhv. reduktion af neutrofiltallet, forhøjet ALAT og forhøjet ASAT, 1 tilfælde af hhv. gangforstyrrelse og muskelsvaghed). Hovedparten af bivirkningerne, der førte til dosisreduktion, opstod i løbet af de første 3 måneders behandling.

Tabel over bivirkninger

VITRAKVIs sikkerhedsprofil blev evalueret hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i et af de tre igangværende kliniske studier, studie 1, 2 ("NAVIGATE") og 3 ("SCOUT") og efter markedsføring. Sikkerhedspopulationens karakteristik bestod af patienter med en medianalder på 39,0 år (interval: 0; 90), hvoraf 37 % var pædiatriske patienter. Mediantiden for behandlingen hos den samlede sikkerhedspopulation (n=361) var 16,2 måneder (interval: 0,1; 89,1).

Bivirkningerne rapporteret hos patienter (n=361) behandlet med VITRAKVI er vist i tabel 3 og tabel 4.

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til systemorganklasse.

Hyppighedsgrupperne er defineret ved følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (samlet sikkerhedspopulation, n = 361) og efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Alle grader	Grad 3 og 4
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	
	Almindelig	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) ^a Nedsat leukocytal (leukopeni) ^a
	Ikke almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni) ^{a,b}
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed	
	Almindelig	Gangforstyrrelse Paræstesi	Gangforstyrrelse
	Ikke almindelig		Svimmelhed Paræstesi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	
	Almindelig	Dysgeusi ^c	Diarré Opkastning
	Ikke almindelig		Kvalme Forstoppelse
Lever og galdeveje	Ikke kendt	Lever-skade ^d	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi	
	Almindelig	Muskelsvaghed	
	Ikke almindelig		Myalgi Muskelsvaghed ^{a,b}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	
	Ikke almindelig		Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtøgning)	
	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) ^a Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) ^a Vægtøgning (unormal vægtøgning)
	Ikke almindelig		Forhøjet basisk fosfatase i blodet ^{a,b}

^a grad 4 bivirkninger blev rapporteret

^b hver grad-hyppighed var under < 1 %

^c Bivirkningen dysgeusi omfatter de foretrukne termer “dysgeusi” og “smagsforstyrrelser”

^d omfatter tilfælde med ALAT/ASAT $\geq 3 \times$ ULN og bilirubin $\geq 2 \times$ ULN

Tabel 4: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive pædiatriske cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (n = 135); alle grader

Systemorgan-klasse	Hyppeghed	Spædbørn og småbørn (n=43) ^a	Børn (n=67) ^b	Unge (n=25) ^c	Pædiatriske patienter (n=135)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)
	Almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	
Nervesystemet	Meget almindelig			Svimmelhed	
	Almindelig	Svimmelhed	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse	Paræstesi Gangforstyrrelse	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré
	Almindelig		Dysgeusi		Dysgeusi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Almindelig	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	Træthed	Træthed	Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning). Forhøjet basisk fosfatase i blodet

^a Spædbørn/småbørn (28 dage til 23 måneder): Der blev rapporteret 5 bivirkninger med nedsat neutrofilal (neutropeni) og 2 bivirkninger med forhøjet basisk fosfatase i blodet i grad 4. Grad 3 bivirkninger omfattede 11 tilfælde med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af forhøjet ALAT, 3 tilfælde af hhv. anæmi, diarré og vægtøgning (unormal vægtstigning) og 2 tilfælde af hhv. forhøjet basisk fosfatase i blodet og opkastning og 1 tilfælde af forhøjet ASAT.

^b Børn (2 til 11 år): Der blev rapporteret 1 bivirkning med nedsat leukocytal i grad 4. Der blev rapporteret 9 tilfælde af grad 3 med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af vægtøgning (unormal vægtstigning), 2 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, anæmi, diarré og opkastning og 1 tilfælde af hhv. forhøjet ASAT, gangforstyrrelse, paræstesi og myalgi.

^c Unge (12 til < 18 år): Der blev ikke rapporteret grad 4 bivirkninger. Der blev rapporteret grad 3 reaktioner med 1 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, træthed, gangforstyrrelse og muskelsvaghed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neurologiske reaktioner

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af neurologisk bivirkning grad 3 eller 4, som blev observeret hos 10 (3 %) af patienterne, og som omfattede gangforstyrrelse (4 patienter, 1 %), svimmelhed (3 patienter, < 1 %) og paræstesi (3 patienter, < 1 %). Den samlede forekomst var 20 % for svimmelhed, 7 % for paræstesi og 5 % for gangforstyrrelse. Neurologiske reaktioner, der førte til dosismodifikation eller afbrydelser, omfattede svimmelhed (1 %), gangforstyrrelse (< 1 %) og paræstesi (< 1 %). En patient seponerede behandlingen permanent som følge af grad 3 gangforstyrrelse. I alle tilfældene, på nær ét, var patienterne med evidens for anti-tumoraktivitet, hvor en dosisreduktion var nødvendig, i stand til at fortsætte doseringen med nedsat dosis og/eller skema (se pkt. 4.4).

Hepatotoksicitet

Leverfunktionstestanomali, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der blev behandlet med VITRAKVI.

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af forhøjet transaminase en grad 4 ALAT-forhøjelse hos 7 patienter (2 %) og en grad 4 ASAT-forhøjelse hos 4 patienter (1 %). Der blev observeret grad 3 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 26 (7 %) og 22 (6 %) af patienterne. De fleste af grad 3-forhøjelserne var forbigående, og opstod i de første tre måneder af behandlingen og faldt til grad 1 efter 3-4 måneder. Der blev observeret grad 2 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 37 (10 %) og 33 (9 %) patienter, og grad 1 ALAT- og ASAT-forhøjelser blev observeret hos hhv. 173 (48 %) og 177 (49 %) af patienterne.

ALAT- og ASAT-forhøjelser, der førte til dosismodifikationer eller afbrydelser, opstod hos hhv. 25 (7 %) patienter og 21 (6 %) patienter (se pkt. 4.4). To patienter seponerede behandlingen permanent med 1 patient som følge af grad 3 forhøjelse af ALAT og grad 3 forhøjelse af ASAT.

Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad og forhøjelser i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret. I nogle tilfælde blev dosis af VITRAKVI tilbageholdt ved en reduceret dosis, mens lægemidlet i andre tilfælde blev seponeret permanent (se pkt. 4.4).

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatriske patienter

Ud af de 361 patienter, der blev behandlet med VITRAKVI, var 135 (37 %) patienter fra fødslen til < 18 år (n = 13 fra fødslen til < 3 måneder, n = 4 ≥ 3 måneder til < 6 måneder, n = 17 ≥ 6 måneder til < 12 måneder, n = 9 ≥ 12 måneder til < 2 år, n = 30 ≥ 2 år til < 6 år, n = 37 ≥ 6 år til < 12 år, n = 25 ≥ 12 år til < 18 år). Hovedparten af bivirkninger var grad 1 eller grad 2 i sværhedsgrad, og de gik væk uden dosismodifikationer eller seponering af VITRAKVI. Bivirkninger af grad 3 eller grad 4 i sværhedsgrad blev generelt observeret hyppigere hos patienter < 6 år. De blev rapporteret hos 77 % af patienterne fra fødslen til < 3 måneder, og hos 47 % af patienterne ≥ 3 måneder til < 6 år. Der er blevet rapporteret om nedsat neutrofil, der førte til seponering af studielægemidlet, dosisjustering og dosisafbrydelse.

Ældre

Ud af de 361 patienter i den samlede sikkerhedspopulation, som fik VITRAKVI, var 69 (19 %) patienter 65 år eller ældre, og 22 (6 %) patienter var i alderen 75 år eller ældre. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter (≥ 65 år) er i overensstemmelse med, hvad der blev set hos yngre patienter. Bivirkningerne svimmelhed (30 % versus 28 % hos alle voksne), anæmi (36 % versus 28 % hos alle voksne), diarré (25 % versus 23 % hos alle voksne), muskelsvaghed (13 % versus 11 % hos alle voksne), nedsat trombocyt (12 % versus 6 % hos alle voksne), gangforstyrrelse (9 % versus 5 % hos alle voksne) og dysgeusi (9 % versus 6 % hos alle voksne) var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af VITRAKVI. Symptomerne på overdosering er ikke klarlagt. I tilfælde af overdosering bør læger initiere generelle støtteforanstaltninger og behandle symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, proteinkinaseinhibitor, ATC-kode: L01EX12

Virkningsmekanisme

Larotrectinib er en adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiv og selektiv tropomyosinreceptorkinase (TRK)-inhibitor, der er blevet rationelt designet til at undgå aktivitet med *off-target* kinaser. Målet for larotrectinib er TRK-proteinfamilien, herunder TRKA, TRKB og TRKC, der kodes af hhv. *NTRK1*-, *NTRK2*- og *NTRK3*-generne. I et bredt panel af oprensede enzymanalyser, hæmmede larotrectinib TRKA, TRKB og TRKC med IC₅₀-værdier fra 5-11 nM. Den eneste anden kinaseaktivitet forekom ved koncentrationer, der var 100 gange højere. I *in vitro*- og *in vivo*-tumormodeller viste larotrectinib antitumoraktivitet i celler med konstitutiv aktivering af TRK-proteiner som resultat af genfusioner, deletion af et regulatorisk proteindomæne, eller i celler med overekspression af TRK-protein.

In-frame genfusionshændelser, som resultat af kromosomal omarrangering af de humane gener *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, fører til dannelsen af onkogene TRK-fusionsproteiner. Disse dannede nye kimeriske onkogene proteiner, der er atypisk udtrykt, fører til konstitutiv kinaseaktivitet, som efterfølgende aktiverer *downstreams* signaleringsveje i cellen, der er involveret i celledeling og -overlevelse, hvilket fører til TRK-fusionspositiv cancer.

Der er observeret erhvervede resistensmutationer efter progression af TRK-inhibitorer. Larotrectinib havde minimal aktivitet i cellelinjer med punktmutationer i TRKA-kinasedomænet, inklusive den klinisk identificerede resistensmutation, G595R. Punktmutationer i TRKC-kinasedomænet med klinisk identificeret, erhvervet resistens over for larotrectinib, inkluderer G623R, G696A og F617L.

De molekylære årsager til primær resistens over for larotrectinib er ukendte. Det vides derfor ikke, om samtidig tilstedeværelse af onkogene faktorer ud over en *NTRK*-genfusion, påvirker effekten af TRK-inhibering. Den målte virkning af eventuelle samtidige genomiske ændringer på larotrectinib er angivet nedenfor (se klinisk virkning).

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

Hos 36 raske, voksne personer, der fik enkelte doser fra 100 mg til 900 mg, forlængede VITRAKVI ikke QT-intervallet i klinisk relevant grad.

200 mg dosis svarer til en maksimal eksponering (C_{max}), der er lig den observerede eksponering ved *steady state* med larotrectinib 100 mg to gange dagligt. Der blev observeret en afkorting af QTcF ved dosering af VITRAKVI, hvor en maksimal gennemsnitlig effekt blev observeret mellem 3 og 24 timer efter C_{max}, med en geometrisk gennemsnitlig reduktion i QTcF fra *baseline* på -13,2 msec (interval -10 til -15,6 msec). Den kliniske relevans af dette fund er ikke klarlagt.

Klinisk virkning

Oversigt over studier

VITRAKVI's sikkerhed og virkning blev undersøgt i 3 åbne, kliniske multicenterstudier med en enkelt arm hos voksne og pædiatriske cancerpatienter (tabel 5). To studier er stadig i gang.

Patienter med og uden dokumenteret *NTRK*-genfusion kunne deltage i studie 1 og studie 3

("SCOUT"). Patienterne skulle have TRK-fusionspositiv cancer for at indgå i studie 2

("NAVIGATE"). Det poolerede primære analysesæt for virkning omfattede 364 patienter med TRK-fusionspositiv cancer inkluderet fra de 3 studier, der havde målbar sygdom vurderet ved RECIST v1.1, en ikke-CNS primær tumor og hvor de fik mindst en dosis larotrectinib pr. juli 2024. Disse patienter skulle have fået tidligere standardbehandling, der var relevant for deres tumortype og sygdomsstadie eller hvor det, efter investigatorens mening, var nødvendigt at gennemgå radikal kirurgi (såsom amputation af lemmer, resektion af ansigt eller indgreb, der forårsager paralyse), eller hvor det var usandsynligt, at de kunne tolerere eller drage klinisk meningsfyldt fordel fra den tilgængelige standardbehandling for fremskreden sygdom. De vigtigste målinger af virkningsudfald var samlet responsrate (ORR) og varighed af respons (DOR), bedømt af en blindet uafhængig bedømmelseskomité (BIRC).

Desuden blev 60 patienter med primære CNS-tumorer og målbar sygdom ved *baseline* behandlet i studie 2 ("NAVIGATE") og i studie 3 ("SCOUT"). Syvoghalvtreds af de 60 patienter med primære CNS-tumorer havde tidligere fået cancerbehandling (kirurgi, strålebehandling og/eller tidligere systemisk behandling). Tumorresponsen blev vurderet af investigatoren ved hjælp af RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifikation af *NTRK*-genfusioner afhang af vævsprøver for disse molekulære testmetoder: *next generation sequencing* (NGS), der blev anvendt til 327 patienter, polymerase kædereaktion (PCR), som blev anvendt til 14 patienter, fluorescens *in situ* hybridisering (FISH), der blev anvendt til 18 patienter, og andre testmetoder (sekventering, Nanostring, Sanger-sekventering eller kromosom-mikroanalyse) blev anvendt til 5 patienter.

Tabel 5: Kliniske studier, der bidrog til virkningsanalyser af solide og primære CNS-tumorer

Studienavn, design og patientpopulation	Dosis og formulering	Tumortyper inkluderet i virkningsanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 • Fase 1, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, forlængelsesfasen krævede tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion • Voksne patienter (≥ 18 år) med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser på op til 200 mg en eller to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Thyroidea (n = 4) Spytkirtel (n = 3) GIST (n = 2) ^a Bløddelssarkom (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b,c} Ukendt primær cancer (n = 1)	13
Studie 2“NAVIGATE” NCT02576431 • Fase 2 multinationalt, åbent, tumor-”basket”-studie • Voksne og pædiatriske patienter ≥ 12 år med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	NSCLC (n = 29) ^{b,c} Bløddelssarkom (n = 28) Thyroidea (n = 26) ^b Kolon (n = 25) Spytkirtel (n = 24) Primær CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Bryst, ikke-sekretorisk (n = 10) ^b Pankreas (n = 7) Bryst, sekretorisk (n = 5) Kolangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Gastrisk (n = 3) Prostata (n = 2) Blindtarm, Atypisk karcinoid lungecancer, Knoglesarkom, Cervix, Lever ^e , Duodenum, Ydre øregang ^b , Øsofageal, SCLC ^{b,d} , Rektal, Testikler ^b , Thymus, Ukendt primær cancer, Urotelial, Uterus (hhv. n = 1)	210
Studie 3“SCOUT” NCT02637687 • Fase 1/2 multinationalt, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, fase 2 forlængelseskohorte krævede fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion, herunder lokalt fremskreden infantil fibrosarkom • Pædiatriske patienter fra fødslen til 21 år med fremskreden cancer eller med primære CNS-tumorer	Doser på op til 100 mg/m ² to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Infantil fibrosarkom (n = 49) Bløddelssarkom (n = 42) ^b Primær CNS (n = 41) Medfødt mesoblastisk nefrom (n = 2) Knoglesarkom (n = 2) Bryst, sekretorisk, Cervix, Lipofibromatose, Melanom, Thyroidea (hhv. n = 1)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består af 304 patienter med IRC-tumorrespons og 60 patienter med primære CNS-tumorer (herunder astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneurale tumorer, neuronale og blandede neuronale-gliale tumorer, oligodendrogliom og primitiv neuroektodermal tumor, ikke specificeret) med investigator-bedømt tumorrespons

^a GIST: gastrointestinal stromal tumor

^b hjernemetastaser blev observeret hos nogle patienter med de følgende tumortyper: lunge (NSCLC, SCLC), thyroidea, melanom, bryst (ikke-sekretorisk), ydre øregang, bløddelssarkom og testikler

^c NSCLC: ikke-småcellet lungecancer

^d SCLC: småcellet lungecancer

^e hepatocellulært karcinom

Baseline-karakteristika for de poolede 304 patienter med solide tumorer med en *NTRK*-genfusion var følgende: medianalder 44,5 år (interval 0-90 år), 33 % < 18 år og 67 % ≥ 18 år, 55 % hvide og 47 % mænd; og ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). 91 procent af patienterne havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Ud af disse havde 72 % tidligere fået systemisk behandling med en median på 1 tidligere systemisk behandlingsprogram. Otteogtyve procent af alle patienterne havde ikke fået nogen tidligere systemisk behandling. De mest almindelige tumortyper, der var repræsenteret hos de 304 patienter, var bløddelssarkom (24 %), infantil fibrosarkom (16 %), lungecancer (11 %), thyroideacancer (10 %), spytkirteltumor (9 %) og koloncancer (8 %).

Baseline-karakteristika for de 60 patienter med primære CNS-tumorer med en *NTRK*-genfusion, som blev vurderet af investoren, var følgende: medianalder på 9,1 år (interval 0-79 år), 43 patienter < 18 år og 17 patienter ≥ 18 år, og 39 patienter var hvide og 28 patienter var mænd og ECOG PS var 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). Syvoghalvtreds (95 %) patienter havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Der var en median på 1 tidligere modtaget behandlingsprogram.

Effektresultater

De poolede effektresultater for samlet responsrate, varighed af respons og tid til første respons, i den primære analysepopulation (n = 304), og med post-hoc tilføjelse af primære CNS tumorer (n = 60), hvilket resulterede i den poolede population (n = 364), som er vist i tabel 6 og tabel 7.

Tabel 6: Poolede effektresultater i solide tumorer inklusiv og eksklusiv primære CNS tumorer

Effekt parameter	Analyse i solide tumorer eksklusiv primære CNS-tumorer (n = 304) ^a	Analyse i faste tumorer inklusiv primære CNS-tumorer (n = 364) ^{a, b}
Samlet responsrate (ORR) % (n) (95 % CI)	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Fuldstændigt respons (complete response, CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk fuldstændigt respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Delvist respons (partial response, PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid til første respons (median, måneder) [interval]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Varighed af respons (median, måneder) [interval]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% med varighed ≥ 12 måneder	80 %	79 %
% med varighed ≥ 24 måneder	66 %	65 %
% med varighed ≥ 36 måneder	57 %	54 %
% med varighed ≥ 48 måneder	48 %	47 %

+ benævner igangværende

^a Analyse foretaget af uafhængig bedømmelseskomité (Independent Review Committee) af RESIST v1.1 for solide tumorer bortset fra primære CNS-tumorer (304 patienter)

^b Evalueret ved hjælp af enten RANO eller RESIST v1.1 kriterier for primære CNS-tumorer (60 patienter).

^c Et patologisk fuldstændigt respons var et fuldstændigt respons opnået hos patienter, der blev behandlet med larotrectinib og efterfølgende fik foretaget kirurgisk resektion, hvor der ved postkirurgisk patologivurdering ikke blev fundet nogen levedygtige tumorceller, og marginerne var negative. Det prækirurgiske bedste respons for disse patienter blev omklassificeret til patologisk fuldstændigt respons efter operation i henhold til RECIST v.1.1.

Tabel 7: Samlet responsrate og varighed af respons pr. tumortype*

Tumortype	Patienter (n = 364)	ORR ^a		DOR			
		%	95 % CI	Måneder			Interval (måneder)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Bløddelssarkom	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primære CNS	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lunge	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Thyroidea	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spytkirtel	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Kolon	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Bryst	16						
Ikke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromaltumor	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Knoglesarkom	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Medfødt mesoblastisk nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Cervix	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Ukendt primær cancer	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Ydre øregang	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatose	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: Varighed af respons

NE: ikke evaluerbar

NR: ikke nået

* data foreligger ikke for de følgende tumortyper: kolangiokarcinom (n = 4), gastrisk (n = 3), prostata (n = 2), blindtarm, lever, duodenum, øsofageal, rektal, testikler, thymus, urotelial, uterus (hhv. n = 1)

+ benævner igangværende respons

^a evalueret af uafhængig bedømmelseskomité med RECIST 1.1 for alle tumortyper, undtagen patienter med en primær CNS-tumor, som blev evalueret ved hjælp af enten RANO eller RECIST v1.1 kriterier

^b med 2 komplette, 2 delvise respons

^c heraf 1 fuldstændigt, 2 delvise respons

På grund af den TRK-fusionspositive cancers sjældenhed blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter i nogle tumortyper, hvilket giver usikkerhed i ORR-estimatet pr. tumortype. ORR i den samlede population kan ikke afspejle det forventede respons i en specifik tumortype.

I den voksne delpopulation (n = 222) var ORR 51 %. I den pædiatriske delpopulation (n = 142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekylær karakterisering før behandling med larotrectinib, var ORR 53 % hos 120 patienter, som havde andre genomiske forandringer ud over *NTRK*-genfusionen og ORR var 68 % hos 137 patienter, uden andre genomiske forandringer.

Poolede primære analysesæt

Det poolede primære analysesæt bestod af 304 patienter og det inkluderede ikke primære CNS-tumorer. Den mediane behandlingstid inden sygdomsprogression var 15,9 måneder (interval: 0,1 til 99,4 måneder), baseret på tilgængelige data med skæringsdato juli 2024. Femoghalvtreds procent af patienterne fik VITRAKVI i 12 måneder eller mere, 37 % fik VITRAKVI i 24 måneder eller mere, og

28 % fik VITRAKVI i 36 måneder eller mere. Opfølgning på analysetidspunktet var igangværende for 27 % af patienterne.

På analysetidspunktet er den mediane varighed af responset 43,3 måneder (interval: 0,0+ til 84,7+), en estimeret andel på 80 % [95 % CI: 74; 86] af responserne varede i 12 måneder eller længere, og 66 % [95 % CI: 59; 74] af responserne varede i 24 måneder eller længere, og 57 % [95 % CI: 49; 64] af responserne varede i 36 måneder eller længere. Treogfirs procent [95 % CI: 79; 88] af de behandlede patienter var i live et år efter behandlingsstart. 73 % [95 % CI: 68; 78] efter to år efter behandlingsstart, og 68 % [95 % CI: 63; 74] efter tre år, hvor medianen for samlet overlevelse endnu ikke var nået. Median progressionsfri overlevelse var 28,0 måneder på analysetidspunktet, med en rate for progressionsfri overlevelse på 63 % [95 % CI: 57; 69] efter 1 år, 54 % [95 % CI: 48; 60] efter 2 år og 44 % [95 % CI: 38; 50] efter 3 år.

Den mediane ændring i tumorstørrelse i det poolede primære analysesæt var et fald på 66 %.

Patienter med primære CNS-tumorer

På tidspunktet for skæring af dataindsamling blev der blandt de 60 patienter med primære CNS-tumorer observeret bekræftet respons hos 21 patienter (35 %), 5 ud af de 60 patienter (8 %) var fuldstændige respondere, og 16 patienter (27 %) var delvise respondere. Yderligere 24 patienter (40 %) havde stabil sygdom. 13 patienter (22 %) havde progressiv sygdom. På tidspunktet for skæring af dataindsamling varierede tiden i behandlingen fra 1,2 til 67,3 måneder, og behandlingen var i gang hos 20 ud af 60 patienter, hvoraf alle modtog behandling efter progression.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos cancerpatienter, der får VITRAKVI-kapsler, opnås maksimale plasmaniveauer (C_{max}) af larotrectinib ca. 1 time efter dosering. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3 timer og *steady-state* nås i løbet af 8 dage med en systemisk akkumulation på 1,6 gange. Ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt, var *steady-state* aritmetiske gennemsnit ($\pm$ standardafvigelse) C_{max} og daglig AUC hos voksne hhv. 914 ± 445 ng/ml og 5410 ± 3813 ng*t/ml. *In vitro* studier indikerer, at larotrectinib ikke er substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse CYP'er.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer transporterne BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse transportere.

Absorption

VITRAKVI fås som en kapsel og som oral opløsning.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af larotrectinib var 34 % (interval: 32 % til 37 %) efter en enkelt 100 mg oral dosis. Hos raske, voksne personer svarede AUC af larotrectinib som oral opløsning til kapslen, med C_{max} 36 % højere med den orale opløsning.

Larotrectinib C_{max} blev reduceret med ca. 35 %, og der var ingen virkning på AUC hos raske personer, der fik administreret VITRAKVI efter et kalorierigt måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med C_{max} og AUC efter faste natten over.

Virkning af stoffer, der forhøjer gastrisk pH, på larotrectinib

Larotrectinib har en pH-afhængig opløselighed. *In vitro*-studier viser, at larotrectinib er fuldstændigt opløseligt i hele pH-intervallet i mave-tarm-kanalen i de væskevolumener, der er relevante for mave-tarm-kanalen. Derfor er det usandsynligt, at larotrectinib bliver påvirket af pH-modificerende stoffer.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af larotrectinib hos raske, voksne personer var 48 l efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis. Bindingen af larotrectinib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 %, og det var uafhængigt af lægemiddelkoncentrationen. Forholdet med koncentrationen i blod og plasma var ca. 0,9.

Biotransformation

Larotrectinib blev primært metaboliseret af CYP3A4/5 *in vitro*. Efter oral administration af en enkelt 100 mg dosis af radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer, var uændret larotrectinib (19 %) og O-glucuronid, der blev dannet efter tab af hydroxypyrolidin-urea-delen (26 %), de primære radioaktive lægemiddelkomponenter i kredsløbet.

Elimination

Halveringstiden for larotrectinib i plasma hos cancerpatienter, der fik 100 mg VITRAKVI to gange dagligt var ca. 3 timer. Gennemsnitlig clearance (CL) af larotrectinib var ca. 34 l/t efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis af VITRAKVI.

Udskillelse

Efter oral administration af 100 mg radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer blev 58 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 39 % blev genfundet i urinen, og når en i.v. mikrotracer-dosis blev givet sammen med en 100 mg oral dosis af larotrectinib blev 35 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 53 % blev genfundet i urin. Mængden, der blev udskilt som uændret lægemiddel i urinen var 29 % efter en i.v. mikrotracer-dosis, hvilket indikerer, at direkte nyreudskillelse udgør 29 % af total clearance.

Linearitet/non-linearitet

Arealet under kurven over plasmakoncentration mod tid (AUC) og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) af larotrectinib efter en enkelt dosis hos raske, voksne personer var dosis proportional op til en dosis på 400 mg, og lidt mere end proportional ved doser på 600 til 900 mg.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter

Baseret på populations-farmakokinetiske analyser er eksponering ($C_{\max}$ og AUC) hos pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt højere end eksponeringen hos voksne (≥ 18 år), der fik en dosis på 100 mg to gange dagligt (se tabel 8). Data, der definerer eksponeringen hos små børn (1 måned til < 2 år) ved den anbefalede dosis, er begrænsede (n = 46).

Tabel 8: Eksponering ($C_{\max}$ og AUC^a) hos patienter pr. aldersgruppe ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt

Aldersgruppe	n = 438 ^b	Fold forskel sammenlignet med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC^a
1 til < 3 måneder	12	3,2	4,5
3 til < 6 måneder	4	3,0	3,2
6 til < 12 måneder	19	2,1	1,7
1 til < 2 år	11	1,6	1,1
2 til < 6 år	37	1,6	1,1
6 til < 12 år	38	1,3	1,2
12 til < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a arealet under kurven over plasmakoncentration mod tid ved *steady-state*

^b antal patienter fra dataafskæring den 23. september 2024

^c fold forskel er forholdet mellem den angivne aldersgruppe og aldersgruppen ≥ 18 år. En fold forskel på 1 svarer til ingen forskel.

Ældre

Der er ingen klinisk betydelige forskelle i larotrectinibeksponeringen hos patienter > 65 år sammenlignet med eksponeringen hos yngre patienter (< 65 år).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal leverfunktion, matchet for alder, kropsmasseindex og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en øget $AUC_{0-\infty}$ hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, hhv. 1,3; 2 og 3,2 gange *versus* personer med normal leverfunktion. Der blev observeret en let øget $C_{\max}$ med hhv. 1,1; 1,1 og 1,5 gange.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med nyresygdom i slutstadiet, som havde behov for dialyse, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal nyrefunktion, matchet for alder, kropsmasseindex og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en stigning i larotrectinib $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$, på hhv. 1,25 og 1,46 gange hos personer med nedsat nyrefunktion *versus* personer med normal nyrefunktion.

Andre særlige populationer

Køn og race har ingen virkning på den systemiske eksponering af larotrectinib baseret på populationsfarmakokinetikanalysen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

Den systemiske toksicitet blev vurderet i forsøg med daglig oral administration i op til 3 måneder hos rotter og aber. Dosisbegrænsende hudlæsioner blev kun observeret hos rotter, og de var primært årsagen til mortalitet og morbiditet. Hudlæsionerne blev ikke observeret hos aber.

De kliniske tegn på mave-tarm-toksicitet var dosisbegrænsende hos aber. Hos rotter blev svær toksicitet (STD10) observeret ved doser svarende til 1 til 2 gange det humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Der blev ikke observeret nogen relevant systemisk toksicitet hos aber ved doser, der svarer til > 10 gange den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

Larotrectinib var ikke teratogent og embryotoksisk ved daglige doser i løbet af perioden med organogenese til drægtige rotter og kaniner ved maternotoksiske doser, dvs. svarende til 32 gange (rotter) og 16 gange (kaniner) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Larotrectinib krydser placenta hos begge arter.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke blevet udført fertilitetsstudier med larotrectinib. I 3-måneders toksicitetsstudier havde larotrectinib ingen histologisk virkning på hannernes reproduktionsorganer hos rotter og aber ved de højeste testede doser svarende til ca. 7 gange (hanrotter) og 10 gange (hanaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Desuden havde larotrectinib ingen virkning på spermatogenesis hos rotter.

I et 1-måned langt forsøg med gentagne doser hos rotter blev der observeret færre corpora lutea, en øget forekomst af anøstrus og en nedsat livmodervægt med livmoderatrofi, og disse virkninger var reversible. Der blev ikke observeret nogen virkninger på hunnernes reproduktionsorganer i de 3-måneders toksicitetsforsøg hos rotter og aber ved doser, der svarede til ca. 3 gange (hunrotter) og 17 gange (hunaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Larotrectinib blev administreret til juvenile rotter fra postnatal dag (PND) 7 til 70. Dødelighed for fravænning (før PND 21) blev observeret ved det høje dosisniveau svarende til 2,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Der blev set virkninger i vækst og nervesystemet ved 0,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Øgning af kropsvægt var nedsat hos han- og hunhvalpe før fravænning, med en øgning efter fravænning hos hunhvalpe ved afslutningen af eksponeringen, hvorimod der sås nedsat øgning i kropsvægt hos hanhvalpe, også efter fravænning og uden bedring. Vækstreduktionen hos hanhvalpe var associeret med forsinket pubertet. Virkninger i nervesystemet (dvs. ændret funktionalitet i bagbenet og sandsynligvis forøget lukning af øjenlåg) viste delvis bedring. Der blev også rapporteret et fald i graviditetsraten på trods af normal parring ved det høje dosisniveau.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med larotrectinib.

Larotrectinib var ikke mutagen i bakterielle revers mutationsanalyser (Ames) og i *in vitro* mutageneseanalyser hos pattedyr. Larotrectinib var negativt i *in vivo* mikronukleustest hos mus ved den maksimalt tolererede dosis på 500 mg/kg.

Sikkerhedsfarmakologi

Sikkerhedsfarmakologien for larotrectinib blev evalueret i flere *in vitro*- og *in vivo*-forsøg, der vurderede virkningerne på kardiovaskulært, CNS-, respirations- og mave-tarm-systemet hos forskellige arter. Larotrectinib havde ingen bivirkning på hæmodynamiske parametre og EKG-intervaller hos aber i telemetri ved eksponeringer (C_{max}), som var ca. 6 gange de humane terapeutiske eksponeringer. Der var ingen neuroadfærdsmæssige fund hos voksne dyr (rotter, mus, cynomolgusaber) ved eksponeringer (C_{max}) mindst 7 gange højere end den humane eksponering. Larotrectinib påvirkede ikke åndedrætsfunktionen hos rotter ved eksponeringer (C_{max}), der var mindst 8 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker. Hos rotter accelererede larotrectinib tarmpassagen og øgede den gastriske sekretion og surhedsgrad.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Prægeblæk

Shellac, bleget afvokset

Indigo carmine aluminium lake (E 132)

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol (E 1520),

Dimethicon 1000

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-plastbeholder med et børnesikret skruelåg af polypropylen (PP) med et varmemeforseglende lag af polyethylen.

Hver æske indeholder en plastbeholder med 56 hårde kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2019

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat, svarende til 20 mg larotrectinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml oral opløsning indeholder 295 mg saccharose, 22 mg sorbitol, 1,2 mg propylenglycol og 0,2 mg methylparahydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar gul til orange opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VITRAKVI som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med solide tumorer, der udviser en neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (*NTRK*)-genfusion,

- som har en sygdom, der er lokalt avanceret, metastatisk eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis fører til svær morbiditet, og
- som ikke har nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med VITRAKVI skal påbegyndes af læger med erfaring i administration af behandlinger mod cancer.

Tilstedeværelsen af en *NTRK*-genfusion i en tumorprøve bør bekræftes med en valideret test, før behandlingen med VITRAKVI kan påbegyndes.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg larotrectinib to gange dagligt, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Pædiatrisk population

Doseringen hos pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladearealet (*body surface area*, BSA). Den anbefalede dosis hos pædiatriske patienter er 100 mg/m² larotrectinib to gange dagligt med maksimalt 100 mg pr. dosis, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage to doser på samme tid som erstatning for den glemte dosis. Patienterne bør tage den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt. Hvis patienten kaster op efter indtagelse af en dosis, må patienten ikke tage en til dosis som erstatning for den dosis, der blev kastet op.

Dosismodifikation

For alle grad 2-bivirkninger kan en fortsat dosering være hensigtsmæssig, hvor en nøje overvågning anbefales for at sikre, at toksiciteten ikke forværres.

For alle grad 3- eller 4-bivirkninger, der ikke henfører til leverfunktionstest anomalier:

- VITRAKVI bør pauseres, indtil bivirkningen går væk eller vender tilbage til niveauet ved *baseline* eller grad 1. Hvis bivirkningen er væk inden for 4 uger, genoptages behandlingen ved den næste dosismodifikation.
- VITRAKVI bør seponeres permanent, hvis bivirkningen ikke går væk inden for 4 uger.

De anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI for bivirkninger kan ses i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI ved bivirkninger

Dosismodifikation	Voksne og pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på mindst 1,0 m ²	Pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på under 1,0 m ²
Første	75 mg 2 gange dagligt	75 mg/m ² 2 gange dagligt
Anden	50 mg 2 gange dagligt	50 mg/m ² 2 gange dagligt
Tredje	100 mg en gang dagligt	25 mg/m ² 2 gange dagligt ^a

^a Pædiatriske patienter, som behandles med en dosis på 25 mg/m² to gange dagligt, bør forblive på denne dosis, selv hvis legemsoverfladen bliver større end 1,0 m² under behandlingen. Den maksimale dosis bør være 25 mg/m² to gange dagligt ved den tredje dosismodifikation.

VITRAKVI bør seponeres permanent hos patienter, som ikke kan tolerere VITRAKVI efter tre dosismodifikationer.

De anbefalede dosisanbefalinger i tilfælde af leverfunktionstest anomalier i løbet af behandlingen med VITRAKVI kan ses i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosismodifikationer og håndtering af VITRAKVI ved leverfunktionstest anomalier

Laboratorieparametre	Anbefalede forholdsregler
Grad 2 ALAT og/eller ASAT ($> 3 \times \text{ULN}$ og $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Udfør laboratorieevalueringer i serie hyppigt efter observation af grad 2-toksicitet, indtil den går væk, for at fastslå om en dosisafbrydelse eller –reduktion er nødvendig.
Grad 3 ALAT og/eller ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$ og $\leq 20 \times \text{ULN}$) eller Grad 4 ALAT og/eller ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) med bilirubin $< 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen indtil bivirkningen går væk eller forbedres til <i>baseline</i>. Overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen er væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. Sponer behandlingen permanent, hvis en bivirkning ikke går væk. - Genoptag ved den næste dosismodifikation, hvis bivirkningerne går væk. Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Sponer behandlingen permanent, hvis der opstår en grad 4 ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, efter behandlingen er blevet genoptaget.
ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen og overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen går væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. - Overvej en permanent seponering af behandlingen. - Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Hvis behandlingen genoptages, skal der startes ved den næste lavere dosis. Overvåg leverfunktionen hyppigt ved genstart. - Sponer behandlingen permanent, hvis bivirkningen vender tilbage efter behandlingen genoptages.

ALAT Alaninaminotransferase

ASAT Aspartataminotransferase

ULN Øvre normalgrænse (*upper limit of normal*)

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er anbefalet hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Startdosis af VITRAKVI bør nedsættes med 50 % hos patienter med moderat (Child-Pugh B) til svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med potente CYP3A4-inhibitorer

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent CYP3A4-inhibitor samtidigt, skal VITRAKVI-dosen reduceres med 50 %. Efter inhibatoren er blevet seponeret i 3 til 5 eliminationshalveringstider, skal VITRAKVI genoptages ved den dosis, der blev taget, før der påbegyndtes en CYP3A4-inhibitor (se pkt. 4.5).

Administration

VITRAKVI er til oral anvendelse.

VITRAKVI fås som en kapsel eller en oral opløsning med tilsvarende oral biotilgængelighed, og der kan skiftes mellem de to formuleringer.

Den orale opløsning bør administreres via munden med en oral sprøjte på 1 ml eller 5 ml eller enteralt med en nasogastrisk sonde.

- For doser under 1 ml bør der anvendes en 1 ml oral sprøjte. Det beregnede dosisvolumen bør afrundes til nærmeste 0,1 ml.
- For doser på 1 ml og derover bør der anvendes en 5 ml oral sprøjte. Dosisvolumen bør beregnes til nærmeste 0,2 ml.
- VITRAKVI bør ikke blandes med ernæringsformuleringer, hvis det administreres via nasogastrisk sonde. Blandes det med ernæringsformuleringer, kan det føre til blokering af sonden.
- For instruktioner i anvendelse af orale sprøjter og ernæringssonder, se pkt. 6.6.

Den orale opløsning kan tages sammen med eller uden mad, men den må ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning på tværs af tumortyper

Fordelen ved VITRAKVI er blevet klarlagt i studier med en enkelt arm, der omfatter et relativt lille udsnit af patienter, hvis tumorer udviser NTRK-genfusioner. De gunstige virkninger af VITRAKVI er blevet vist baseret på den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal af tumortyper. Virkningen kan være kvantitativt forskellig afhængig af tumortype, såvel som af samtidige genetiske ændringer (se pkt. 5.1). Af disse grunde bør VITRAKVI kun anvendes, hvis der ikke findes behandlingsmuligheder, hvor klinisk fordel er blevet klarlagt eller hvor sådanne behandlingsmuligheder er blevet opbrugt (dvs. ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheder).

Neurologiske reaktioner

Neurologiske reaktioner, herunder svimmelhed, gangforstyrrelse og paræstesi blev rapporteret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). For de fleste neurologiske reaktioner opstod disse i løbet af de første 3 måneders behandling. Det bør overvejes at tilbageholde, reducere eller seponere doseringen af VITRAKVI, afhængig af hvor svære og vedvarende disse symptomer er (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Unormale leverfunktionstests, herunder forhøjet ALAT, ASAT, basisk fosfatase (*alkaline phosphatase*, ALP) og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). De fleste ALAT- og ASAT-forhøjelser opstod i løbet af 3 måneder efter start af behandling. Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad, og stigninger i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret.

Hos patienter med forhøjede levertransaminaser, skal VITRAKVI tilbageholdes, dosis skal modificeres eller lægemidlet skal seponeres baseret på sværhedsgraden (se pkt. 4.2).

Leverfunktionen, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin, skal overvåges før den første dosis, dernæst hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, dernæst månedligt i løbet af de næste 6 måneders behandling, dernæst periodisk i løbet af behandlingen. Hos patienter, der udvikler transaminaseforhøjelser, er det nødvendigt med hyppigere tests (se pkt. 4.2).

Samtidig administration med CYP3A4/P-gp induktorer

Grundet risiko for nedsat eksponering (se pkt. 4.5) bør samtidig administration af potente eller moderate CYP3A4/P-gp-induktorer med VITRAKVI undgås.

Kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mænd med reproduktionspotentiale med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, skal rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne

Saccharose: kan være skadeligt for tænderne. Bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucraseisomaltasemangel, bør ikke anvende lægemidlet.

Sorbitol: patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium: dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Propylenglycol: samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

Parahydroxybenzoat: kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre stoffer på larotrectinib

Virkning af CYP3A-, P-gp- og BCRP-inhibitorer på larotrectinib

Larotrectinib er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-inhibitorer, P-gp og BCRP-inhibitorer (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol eller grapefrugt) kan øge plasmakoncentrationen af larotrectinib (se pkt. 4.2).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med itraconazol (en potent CYP3A-inhibitor og P-gp og BCRP-inhibitor) 200 mg en gang dagligt i 7 dage forhøjede larotrectinib C_{max} og AUC hhv. 2,8 gange og 4,3 gange.

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med en enkeltdosis på 600 mg rifampicin (en P-gp og BCRP-inhibitor) forhøjede larotrectinib C_{max} og AUC hhv. 1,8 gange og 1,7 gange.

Virkning af CYP3A- og P-gp-induktorer på larotrectinib

Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-induktorer og potente P-gp-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin eller perikon) kan nedsætte plasmakoncentrationerne af larotrectinib og bør undgås (se pkt. 4.4).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med rifampicin (en potent CYP3A- og P-gp-induktor) 600 mg én gang dagligt i 11 dage reducerede larotrectinib C_{max} og AUC med hhv. 71 % og 81 %. Der foreligger ingen kliniske data vedrørende virkningen af en moderat induktor, men der forventes et fald i eksponeringen for larotrectinib.

Virkning af larotrectinib på andre stoffer

Virkning af larotrectinib på CYP3A-substrater

Kliniske data hos raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af VITRAKVI (100 mg to gange dagligt i 10 dage) forhøjede $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam 1,7 gange, sammenlignet med midazolam alene, hvilket tyder på, at larotrectinib er en svag inhibitor af CYP3A.

Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk interval (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus eller tacrolimus) hos patienter, der tager VITRAKVI. Hvis det er nødvendigt at bruge disse CYP3A-substrater med snævert terapeutisk interval til patienter, der samtidigt tager VITRAKVI, kan det være nødvendigt at reducere dosis af CYP3A-substrater som følge af bivirkninger.

Virkning af larotrectinib på CYP2B6-substrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib inducerer CYP2B6. Samtidig administration af larotrectinib og CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan reducere eksponeringen.

Virkning af larotrectinib på andre transportersubstrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en inhibitor af OATP1B1. Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med OATP1B1-substrater. Det kan derfor ikke udelukkes, om samtidig administration af larotrectinib og OATP1B1-substrater (f.eks. valsartan, statiner) kan forhøje deres eksponering.

Virkningen af larotrectinib på substrater af PXR-regulerede enzymer

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en svag induktor af PXR-regulerede enzymer (f.eks. CYP2C familien og UGT). Samtidig administration af larotrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan reducere deres eksponering.

Hormonelle kontrceptiva

Det vides på nuværende tidspunkt ikke, om larotrectinib kan reducere effektiviteten af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva. Derfor bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Baseret på virkningsmekanismen, kan fosterskader ikke udelukkes, når larotrectinib administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder bør få taget en graviditetstest, før de påbegynder behandlingen med VITRAKVI.

Kvinder med reproduktionspotentiale skal rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis. Eftersom det på nuværende tidspunkt er ukendt, om larotrectinib kan reducere virkningen af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

Mænd med reproduktionspotentiale med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, bør rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om larotrectinibs virkning på fertilitet. Der blev ikke observeret nogen relevante virkninger på fertilitet i toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af larotrectinib til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør VITRAKVI undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om larotrectinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandling med VITRAKVI og i 3 dage efter den sidste dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VITRAKVI påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret svimmelhed og træthed hos patienter, der fik larotrectinib, især grad 1 og 2 i de første 3 måneder af behandlingen. Det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i dette tidsrum. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er rimeligt sikre på, at behandlingen med VITRAKVI ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt forekommende bivirkninger med VITRAKVI ($\geq 20\%$) præsenteret i rækkefølge efter faldende hyppighed var forhøjet ALAT (36 %), forhøjet ASAT (33 %), opkastning (30 %), anæmi (28 %), forstoppelse (28 %), diarré (27 %), kvalme (24 %), træthed (23 %) og svimmelhed (20 %).

Hovedparten af bivirkninger var af grad 2 eller 3. For bivirkningerne med reduktion af neutrofiltallet (2 %), forhøjet ALAT (1 %), forhøjet ASAT, nedsat leukocytaltal, nedsat trombocytaltal, muskelsvaghed og forhøjet basisk fosfatase i blodet (hver hos $< 1\%$), var grad 4 den højeste rapporterede grad. Den højeste rapporterede grad for bivirkningerne anæmi (7 %), vægtøgning (6 %), diarré (4 %), gangforstyrrelse og opkastning (hver 1 %) og træthed, svimmelhed, paræstesi, kvalme, myalgi og forstoppelse (hver hos $< 1\%$) var grad 3.

Permanent seponering af VITRAKVI for behandlingsrelaterede bivirkninger forekom hos 2 % af patienterne (2 tilfælde af hhv. reduktion af neutrofiltallet, forhøjet ALAT og forhøjet ASAT, 1 tilfælde af hhv. gangforstyrrelse og muskelsvaghed). Hovedparten af bivirkningerne, der førte til dosisreduktion, opstod i løbet af de første 3 måneders behandling.

Tabel over bivirkninger

VITRAKVI's sikkerhedsprofil blev evalueret hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i et af de tre igangværende kliniske studier, studie 1, 2 ("NAVIGATE") og 3 ("SCOUT") og efter markedsføring. Sikkerhedspopulationens karakteristik bestod af patienter med en medianalder på 39,0 år (interval: 0; 90), hvoraf 37 % var pædiatriske patienter. Mediantiden for behandlingen hos den samlede sikkerhedspopulation (n=361) var 16,2 måneder (interval: 0,1; 89,1).

Bivirkningerne rapporteret hos patienter (n=361) behandlet med VITRAKVI er vist i tabel 3 og tabel 4.

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til systemorganklasse.

Hyppighedsgrupperne er defineret ved følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (samlet sikkerhedspopulation, n = 361) og efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Alle grader	Grad 3 og 4
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	
	Almindelig	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) ^a Nedsat leukocytal (leukopeni) ^a
	Ikke almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni) ^{a,b}
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed	
	Almindelig	Gangforstyrrelse Paræstesi	Gangforstyrrelse
	Ikke almindelig		Svimmelhed Paræstesi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	
	Almindelig	Dysgeusi ^c	Diarré Opkastning
	Ikke almindelig		Kvalme Forstoppelse
Lever og galdeveje	Ikke kendt	Lever-skade ^d	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi	
	Almindelig	Muskelsvaghed	
	Ikke almindelig		Myalgi Muskelsvaghed ^{a,b}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	
	Ikke almindelig		Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtøgning)	
	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) ^a Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) ^a Vægtøgning (unormal vægtøgning)
	Ikke almindelig		Forhøjet basisk fosfatase i blodet ^{a,b}

^a grad 4 bivirkninger blev rapporteret

^b hver grad-hyppighed var under < 1 %

^c Bivirkningen dysgeusi omfatter de foretrukne termer “dysgeusi” og “smagsforstyrrelser”

^d omfatter tilfælde med ALAT/ASAT $\geq 3 \times$ ULN og bilirubin $\geq 2 \times$ ULN

Tabel 4: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive pædiatriske cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (n = 135); alle grader

Systemorgan-klasse	Hyppeghed	Spædbørn og småbørn (n=43) ^a	Børn (n=67) ^b	Unge (n=25) ^c	Pædiatriske patienter (n=135)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)
	Almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	
Nervesystemet	Meget almindelig			Svimmelhed	
	Almindelig	Svimmelhed	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse	Paræstesi Gangforstyrrelse	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré
	Almindelig		Dysgeusi		Dysgeusi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Almindelig	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	Træthed	Træthed	Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning). Forhøjet basisk fosfatase i blodet

^a Spædbørn/småbørn (28 dage til 23 måneder): Der blev rapporteret 5 bivirkninger med nedsat neutrofilal (neutropeni) og 2 bivirkninger med forhøjet basisk fosfatase i blodet i grad 4. Grad 3 bivirkninger omfattede 11 tilfælde med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af forhøjet ALAT, 3 tilfælde af hhv. anæmi, diarré og vægtøgning (unormal vægtstigning) og 2 tilfælde af hhv. forhøjet basisk fosfatase i blodet og opkastning og 1 tilfælde af forhøjet ASAT.

^b Børn (2 til 11 år): Der blev rapporteret 1 bivirkning med nedsat leukocytal i grad 4. Der blev rapporteret 9 tilfælde af grad 3 med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af vægtøgning (unormal vægtstigning), 2 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, anæmi, diarré og opkastning og 1 tilfælde af hhv. forhøjet ASAT, gangforstyrrelse, paræstesi og myalgi.

^c Unge (12 til < 18 år): Der blev ikke rapporteret grad 4 bivirkninger. Der blev rapporteret grad 3 reaktioner med 1 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, træthed, gangforstyrrelse og muskelsvaghed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neurologiske reaktioner

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af neurologisk bivirkning grad 3 eller 4, som blev observeret hos 10 (3 %) af patienterne, og som omfattede gangforstyrrelse (4 patienter, 1 %), svimmelhed (3 patienter, < 1 %) og paræstesi (3 patienter, < 1 %). Den samlede forekomst var 20 % for svimmelhed, 7 % for paræstesi og 5 % for gangforstyrrelse. Neurologiske reaktioner, der førte til dosismodifikation eller afbrydelser, omfattede svimmelhed (1 %), gangforstyrrelse (< 1 %) og paræstesi (< 1 %). En patient seponerede behandlingen permanent som følge af grad 3 gangforstyrrelse. I alle tilfældene, på nær ét, var patienterne med evidens for anti-tumoraktivitet, hvor en dosisreduktion var nødvendig, i stand til at fortsætte doseringen med nedsat dosis og/eller skema (se pkt. 4.4).

Hepatotoksicitet

Leverfunktionstestanomali, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der blev behandlet med VITRAKVI.

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af forhøjet transaminase en grad 4 ALAT-forhøjelse hos 7 patienter (2 %) og en grad 4 ASAT-forhøjelse hos 4 patienter (1 %). Der blev observeret grad 3 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 26 (7 %) og 22 (6 %) af patienterne. De fleste af grad 3-forhøjelserne var forbigående, og opstod i de første tre måneder af behandlingen og faldt til grad 1 efter 3-4 måneder. Der blev observeret grad 2 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 37 (10 %) og 33 (9 %) patienter, og grad 1 ALAT- og ASAT-forhøjelser blev observeret hos hhv. 173 (48 %) og 177 (49 %) af patienterne.

ALAT- og ASAT-forhøjelser, der førte til dosismodifikationer eller afbrydelser, opstod hos hhv. 25 (7 %) patienter og 21 (6 %) patienter (se pkt. 4.4). To patienter seponerede behandlingen permanent med 1 patient som følge af grad 3 forhøjelse af ALAT og grad 3 forhøjelse af ASAT.

Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad og forhøjelser i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret. I nogle tilfælde blev dosis af VITRAKVI tilbageholdt ved en reduceret dosis, mens lægemidlet i andre tilfælde blev seponeret permanent (se pkt. 4.4).

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatriske patienter

Ud af de 361 patienter, der blev behandlet med VITRAKVI, var 135 (37 %) patienter fra fødslen til < 18 år (n = 13 fra fødslen til < 3 måneder, n = 4 ≥ 3 måneder til < 6 måneder, n = 17 ≥ 6 måneder til < 12 måneder, n = 9 ≥ 12 måneder til < 2 år, n = 30 ≥ 2 år til < 6 år, n = 37 ≥ 6 år til < 12 år, n = 25 ≥ 12 år til < 18 år). Hovedparten af bivirkninger var grad 1 eller grad 2 i sværhedsgrad, og de gik væk uden dosismodifikationer eller seponering af VITRAKVI. Bivirkninger af grad 3 eller grad 4 i sværhedsgrad blev generelt observeret hyppigere hos patienter < 6 år. De blev rapporteret hos 77 % af patienterne fra fødslen til < 3 måneder, og hos 47 % af patienterne ≥ 3 måneder til < 6 år. Der er blevet rapporteret om nedsat neutrofil, der førte til seponering af studielægemidlet, dosisjustering og dosisafbrydelse.

Ældre

Ud af de 361 patienter i den samlede sikkerhedspopulation, som fik VITRAKVI, var 69 (19 %) patienter 65 år eller ældre, og 22 (6 %) patienter var i alderen 75 år eller ældre. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter (≥ 65 år) er i overensstemmelse med, hvad der blev set hos yngre patienter. Bivirkningerne svimmelhed (30 % versus 28 % hos alle voksne), anæmi (36 % versus 28 % hos alle voksne), diarré (25 % versus 23 % hos alle voksne), muskelsvaghed (13 % versus 11 % hos alle voksne), nedsat trombocyt (12 % versus 6 % hos alle voksne), gangforstyrrelse (9 % versus 5 % hos alle voksne) og dysgeusi (9 % versus 6 % hos alle voksne) var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af VITRAKVI. Symptomerne på overdosering er ikke klarlagt. I tilfælde af overdosering bør læger initiere generelle støtteforanstaltninger og behandle symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, proteinkinaseinhibitor, ATC-kode: L01EX12

Virkningsmekanisme

Larotrectinib er en adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiv, selektiv tropomyosinreceptorkinase (TRK)-inhibitor, der er blevet rationelt designet til at undgå aktivitet med *off-target* kinaser. Målet for larotrectinib er TRK-proteinfamilien, herunder TRKA, TRKB og TRKC, der kodes af hhv. *NTRK1*-, *NTRK2*- og *NTRK3*-generne. I et bredt panel af oprensede enzymanalyser, hæmmede larotrectinib TRKA, TRKB og TRKC med IC₅₀-værdier fra 5-11 nM. Den eneste anden kinaseaktivitet forekom ved koncentrationer, der var 100 gange højere. I *in vitro*- og *in vivo*-tumormodeller viste larotrectinib antitumoraktivitet i celler med konstitutiv aktivering af TRK-proteiner som resultat af genfusioner, deletion af et regulatorisk proteindomæne, eller i celler med overekspression af TRK-protein.

In-frame genfusionshændelser, som resultat af kromosomal omarrangering af de humane gener *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, fører til dannelsen af onkogene TRK-fusionsproteiner. Disse dannede nye kimeriske onkogene proteiner, der er atypisk udtrykt, fører til konstitutiv kinaseaktivitet, som efterfølgende aktiverer *downstreams* signaleringsveje i cellen, der er involveret i celledeling og-overlevelse, hvilket fører til TRK fusionspositiv cancer.

Der er observeret erhvervede resistensmutationer efter progression af TRK-inhibitorer. Larotrectinib havde minimal aktivitet i cellelinjer med punktmutationer i TRKA-kinasedomænet, inklusive den klinisk identificerede resistensmutation, G595R. Punktmutationer i TRKC-kinasedomænet med klinisk identificeret, erhvervet resistens over for larotrectinib, inkluderer G623R, G696A og F617L.

De molekylære årsager til primær resistens over for larotrectinib er ukendte. Det vides derfor ikke, om samtidig tilstedeværelse af onkogene faktorer, ud over en *NTRK*-genfusion, påvirker effekten af TRK-inhibering. Den målte virkning af eventuelle samtidige genomiske ændringer på larotrectinib er angivet nedenfor (se klinisk virkning).

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

Hos 36 raske, voksne personer, der fik enkelte doser fra 100 mg til 900 mg, forlængede VITRAKVI ikke QT-intervallet i klinisk relevant grad.

200 mg dosis svarer til en maksimal eksponering (C_{max}), der er lig den observerede eksponering ved *steady state* med larotrectinib 100 mg to gange dagligt. Der blev observeret en afkortning af QTcF ved dosering af VITRAKVI, hvor en maksimal gennemsnitlig effekt blev observeret mellem 3 og 24 timer efter C_{max}, med en geometrisk gennemsnitlig reduktion i QTcF fra *baseline* på -13,2 msek (interval -10 til -15,6 msek). Den kliniske relevans af dette fund er ikke klarlagt.

Klinisk virkning

Oversigt over studier

VITRAKVI's sikkerhed og virkning blev undersøgt i 3 åbne, kliniske multicenterstudier med en enkelt arm hos voksne og pædiatriske cancerpatienter (tabel 5). To studier er stadig i gang.

Patienter med og uden dokumenteret *NTRK*-genfusion kunne deltage i studie 1 og studie 3

("SCOUT"). Patienterne skulle have TRK-fusionspositiv cancer for at indgå i studie 2

("NAVIGATE"). Det poolerede primære analysesæt for virkning omfattede 364 patienter med TRK-fusionspositiv cancer inkluderet fra de 3 studier, der havde målbar sygdom vurderet ved RECIST v1.1, en ikke-CNS primær tumor og hvor de fik mindst en dosis larotrectinib pr. juli 2024. Disse patienter skulle have fået tidligere standardbehandling, der var relevant for deres tumortype og sygdomsstadie eller hvor det, efter investigatorens mening, var nødvendigt at gennemgå radikal kirurgi (såsom amputation af lemmer, resektion af ansigt eller indgreb, der forårsager paralyse), eller hvor det var usandsynligt, at de kunne tolerere eller drage klinisk meningsfyldt fordel fra den tilgængelige standardbehandling for fremskreden sygdom. De vigtigste målinger af virkningsudfald var samlet responsrate (ORR) og varighed af respons (DOR), bedømt af en blindet uafhængig bedømmelseskomité (BIRC).

Desuden blev 60 patienter med primære CNS-tumorer og målbar sygdom ved *baseline* behandlet i studie 2 ("NAVIGATE") og i studie 3 ("SCOUT"). Syvoghalvtres af de 60 patienter med primære CNS-tumorer havde tidligere fået cancerbehandling (kirurgi, strålebehandling og/eller tidligere systemisk behandling). Tumorresponsen blev vurderet af investigatoren ved hjælp af RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifikation af *NTRK*-genfusioner afhang af vævsprøver for disse molekulære testmetoder: *next generation sequencing* (NGS), der blev anvendt til 327 patienter, polymerase kædereaktion (PCR), som blev anvendt til 14 patienter, fluorescens *in situ* hybridisering (FISH), der blev anvendt til 18 patienter, og andre testmetoder (sekventering, Nanostring, Sanger-sekventering eller kromosom-mikroanalyse) blev anvendt til 5 patienter.

Tabel 5: Kliniske studier, der bidrog til virkningsanalyser af solide og primære CNS-tumorer

Studienavn, design og patientpopulation	Dosis og formulering	Tumortyper inkluderet i virkningsanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 • Fase 1, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, forlængelsesfasen krævede tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion • Voksne patienter (≥ 18 år) med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser på op til 200 mg en eller to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Thyroidea (n = 4) Spytkirtel (n = 3) GIST (n = 2) ^a Bløddelssarkom (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b,c} Ukendt primær cancer (n = 1)	13
Studie 2“NAVIGATE” NCT02576431 • Fase 2 multinationalt, åbent, tumor-”basket”-studie • Voksne og pædiatriske patienter ≥ 12 år med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	NSCLC (n = 29) ^{b,c} Bløddelssarkom (n = 28) Thyroidea (n = 26) ^b Kolon (n = 25) Spytkirtel (n = 24) Primær CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Bryst, ikke-sekretorisk (n = 10) ^b Pankreas (n = 7) Bryst, sekretorisk (n = 5) Kolangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Gastrisk (n = 3) Prostata (n = 2) Blindtarm, Atypisk karcinoid lungecancer, Knoglesarkom, Cervix, Lever ^e , Duodenum, Ydre øregang ^b , Øsofageal, SCLC ^{b,d} , Rektal, Testikler ^b , Thymus, Ukendt primær cancer, Urotelial, Uterus (hhv. n = 1)	210
Studie 3“SCOUT” NCT02637687 • Fase 1/2 multinationalt, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, fase 2 forlængelseskohorte krævede fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion, herunder lokalt fremskreden infantil fibrosarkom • Pædiatriske patienter fra fødslen til 21 år med fremskreden cancer eller med primære CNS-tumorer	Doser på op til 100 mg/m ² to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Infantil fibrosarkom (n = 49) Bløddelssarkom (n = 42) ^b Primær CNS (n = 41) Medfødt mesoblastisk nefrom (n = 2) Knoglesarkom (n = 2) Bryst, sekretorisk, Cervix, Lipofibromatose, Melanom, Thyroidea (hhv. n = 1)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består af 304 patienter med IRC-tumorrespons og 60 patienter med primære CNS-tumorer (herunder astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneurale tumorer, neuronale og blandede neuronale-gliale tumorer, oligodendrogliom og primitiv neuroektodermal tumor, ikke specificeret) med investigator-bedømt tumorrespons

^a GIST: gastrointestinal stromal tumor

^b hjernemetastaser blev observeret hos nogle patienter med de følgende tumortyper: lunge (NSCLC, SCLC), thyroidea, melanom, bryst (ikke-sekretorisk), ydre øregang, bløddelssarkom og testikler

^c NSCLC: ikke-småcellet lungecancer

^d SCLC: småcellet lungecancer

^e hepatocellulært karcinom

Baseline-karakteristika for de poolede 304 patienter med solide tumorer med en *NTRK*-genfusion var følgende: medianalder 44,5 år (interval 0-90 år), 33 % < 18 år og 67 % ≥ 18 år, 55 % hvide og 47 % mænd; og ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). 91 procent af patienterne havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Ud af disse havde 72 % tidligere fået systemisk behandling med en median på 1 tidligere systemisk behandlingsprogram. Otteogtyve procent af alle patienterne havde ikke fået nogen tidligere systemisk behandling. De mest almindelige tumortyper, der var repræsenteret hos de 304 patienter, var bløddelssarkom (24 %), infantil fibrosarkom (16 %), lungecancer (11 %), thyroideacancer (10 %), spytkirteltumor (9 %) og koloncancer (8 %).

Baseline-karakteristika for de 60 patienter med primære CNS-tumorer med en *NTRK*-genfusion, som blev vurderet af investoren, var følgende: medianalder på 9,1 år (interval 0-79 år), 43 patienter < 18 år og 17 patienter ≥ 18 år, og 39 patienter var hvide og 28 patienter var mænd og ECOG PS var 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). 57 (95 %) patienter havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Der var en median på 1 tidligere modtaget behandlingsprogram.

Effektresultater

De poolede effektresultater for samlet responsrate, varighed af respons og tid til første respons, i den primære analysepopulation (n = 304), og med post-hoc tilføjelse af primære CNS tumorer (n = 60), hvilket resulterede i den poolede population (n = 364), som er vist i tabel 6 og tabel 7.

Tabel 6: Poolede effektresultater i solide tumorer inklusiv og eksklusiv primære CNS tumorer

Effekt parameter	Analyse i solide tumorer eksklusiv primære CNS-tumorer (n = 304) ^a	Analyse i faste tumorer inklusiv primære CNS-tumorer (n = 364) ^{a, b}
Samlet responsrate (ORR) % (n) (95 % CI)	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Fuldstændigt respons (complete response, CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk fuldstændigt respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Delvist respons (partial response, PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid til første respons (median, måneder) [interval]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Varighed af respons (median, måneder) [interval]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% med varighed ≥ 12 måneder	80 %	79 %
% med varighed ≥ 24 måneder	66 %	65 %
% med varighed ≥ 36 måneder	57 %	54 %
% med varighed ≥ 48 måneder	48 %	47 %

+ benævner igangværende

^a Analyse foretaget af uafhængig bedømmelseskomité (Independent Review Committee) af RESIST v1.1 for solide tumorer bortset fra primære CNS-tumorer (304 patienter)

^b Evalueret ved hjælp af enten RANO eller RESIST v1.1 kriterier for primære CNS-tumorer (60 patienter).

^c Et patologisk fuldstændigt respons var et fuldstændigt respons opnået hos patienter, der blev behandlet med larotrectinib og efterfølgende fik foretaget kirurgisk resektion, hvor der ved postkirurgisk patologivurdering ikke blev fundet nogen levedygtige tumorceller, og marginerne var negative. Det prækirurgiske bedste respons for disse patienter blev omklassificeret til patologisk fuldstændigt respons efter operation i henhold til RECIST v.1.1.

Tabel 7: Samlet responsrate og varighed af respons pr. tumortype*

Tumortype	Patienter (n = 364)	ORR ^a		DOR			
		%	95 % CI	Måneder			Interval (måneder)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Bløddelssarkom	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primære CNS	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lunge	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Thyroidea	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spytkirtel	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Kolon	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Bryst	16						
Ikke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromaltumor	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Knoglesarkom	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Medfødt mesoblastisk nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Cervix	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Ukendt primær cancer	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Ydre øregang	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatose	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: Varighed af respons

NE: ikke evaluerbar

NR: ikke nået

* data foreligger ikke for de følgende tumortyper: kolangiokarcinom (n = 4), gastrisk (n = 3), prostata (n = 2), blindtarm, lever, duodenum, øsofageal, rektal, testikler, thymus, urotelial, uterus (hhv. n = 1)

+ benævner igangværende respons

^a evalueret af uafhængig bedømmelseskomité med RECIST 1.1 for alle tumortyper, undtagen patienter med en primær CNS-tumor, som blev evalueret ved hjælp af enten RANO eller RECIST v1.1 kriterier

^b med 2 komplette, 2 delvise respons

^c heraf 1 fuldstændigt, 2 delvise respons

På grund af den TRK-fusionspositive cancers sjældenhed blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter i nogle tumortyper, hvilket giver usikkerhed i ORR-estimatet pr. tumortype. ORR i den samlede population kan ikke afspejle det forventede respons i en specifik tumortype.

I den voksne delpopulation (n = 222) var ORR 51 %. I den pædiatriske delpopulation (n = 142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekyllær karakterisering før behandling med larotrectinib, var ORR 53 % hos 120 patienter, som havde andre genomiske forandringer ud over *NTRK*-genfusionen og ORR var 68 % hos 137 patienter, uden andre genomiske forandringer.

Poolede primære analysesæt

Det poolede primære analysesæt bestod af 304 patienter og det inkluderede ikke primære CNS-tumorer. Den mediane behandlingstid inden sygdomsprogression var 15,9 måneder (interval: 0,1 til 99,4 måneder), baseret på tilgængelige data med skæringsdato juli 2024. Femoghalvtreds procent af patienterne fik VITRAKVI i 12 måneder eller mere, 37 % fik VITRAKVI i 24 måneder eller mere, og

28 % fik VITRAKVI i 36 måneder eller mere. Opfølgning på analysetidspunktet var igangværende for 27 % af patienterne.

På analysetidspunktet er den mediane varighed af responset 43,3 måneder (interval: 0,0+ til 84,7+), en estimeret andel på 80 % [95 % CI: 74; 86] af responserne varede i 12 måneder eller længere, og 66 % [95 % CI: 59; 74] af responserne varede i 24 måneder eller længere, og 57 % [95 % CI: 49; 64] af responserne varede i 36 måneder eller længere. Treogfirs procent [95 % CI: 79; 88] af de behandlede patienter var i live et år efter behandlingsstart. 73 % [95 % CI: 68; 78] efter to år efter behandlingsstart, og 68 % [95 % CI: 63; 74] efter tre år, hvor medianen for samlet overlevelse endnu ikke var nået. Median progressionsfri overlevelse var 28,0 måneder på analysetidspunktet, med en rate for progressionsfri overlevelse på 63 % [95 % CI: 57; 69] efter 1 år, 54 % [95 % CI: 48; 60] efter 2 år og 44 % [95 % CI: 38; 50] efter 3 år.

Den mediane ændring i tumorstørrelse i det poolede primære analysesæt var et fald på 66 %.

Patienter med primære CNS-tumorer

På tidspunktet for skæring af dataindsamling blev der blandt de 60 patienter med primære CNS-tumorer observeret bekræftet respons hos 21 patienter (35 %), 5 ud af de 60 patienter (8 %) var fuldstændige respondere, og 16 patienter (27 %) var delvise respondere. Yderligere 24 patienter (40 %) havde stabil sygdom. 13 patienter (22 %) havde progressiv sygdom. På tidspunktet for skæring af dataindsamling varierede tiden i behandlingen fra 1,2 til 67,3 måneder, og behandlingen var i gang hos 20 ud af 60 patienter, hvoraf alle modtog behandling efter progression.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos cancerpatienter, der får VITRAKVI-kapsler, opnås maksimale plasmaniveauer (C_{max}) af larotrectinib ca. 1 time efter dosering. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3 timer og *steady-state* nås i løbet af 8 dage med en systemisk akkumulation på 1,6 gange. Ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt var *steady-state* aritmetiske gennemsnit ($\pm$ standardafvigelse) C_{max} og daglig AUC hos voksne hhv. 914 ± 445 ng/ml og 5410 ± 3813 ng*t/ml. *In vitro* studier indikerer, at larotrectinib ikke er substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse CYP'er.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer transporterne BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse transportere.

Absorption

VITRAKVI fås som en kapsel og som oral opløsning.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af larotrectinib var 34 % (interval: 32 % til 37 %) efter en enkelt 100 mg oral dosis. Hos raske, voksne personer svarede AUC af larotrectinib som oral opløsning til kapslen, med C_{max} 36 % højere med den orale opløsning.

Larotrectinib C_{max} blev reduceret med ca. 35 %, og der var ingen virkning på AUC hos raske personer, der fik administreret VITRAKVI efter et kalorierigt måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med C_{max} og AUC efter faste natten over.

Virkning af stoffer, der forhøjer gastrisk pH, på larotrectinib

Larotrectinib har en pH-afhængig opløselighed. *In vitro*-studier viser, at larotrectinib er fuldstændigt opløseligt i hele pH-intervallet i mave-tarm-kanalen i de væskevolumener, der er relevante for mave-tarm-kanalen. Derfor er det usandsynligt, at larotrectinib bliver påvirket af pH-modificerende stoffer.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af larotrectinib hos raske, voksne personer var 48 l efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis. Bindingen af larotrectinib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 %, og det var uafhængigt af lægemiddelkoncentrationen. Forholdet med koncentrationen i blod og plasma var ca. 0,9.

Biotransformation

Larotrectinib blev primært metaboliseret af CYP3A4/5 *in vitro*. Efter oral administration af en enkelt 100 mg dosis af radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer, var uændret larotrectinib (19 %) og O-glucuronid, der blev dannet efter tab af hydroxypyrrolidin-urea-delen (26 %), de primære radioaktive lægemiddelkomponenter i kredsløbet.

Elimination

Halveringstiden for larotrectinib i plasma hos cancerpatienter, der fik 100 mg VITRAKVI to gange dagligt var ca. 3 timer. Gennemsnitlig clearance (CL) af larotrectinib var ca. 34 l/t efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis af VITRAKVI.

Udskillelse

Efter oral administration af 100 mg radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer blev 58 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 39 % blev genfundet i urinen, og når en i.v. mikrotracer-dosis blev givet sammen med en 100 mg oral dosis af larotrectinib blev 35 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 53 % blev genfundet i urin. Mængden, der blev udskilt som uændret lægemiddel i urinen var 29 % efter en i.v. mikrotracer-dosis, hvilket indikerer, at direkte nyreudskillelse udgør 29 % af total clearance.

Linearitet/non-linearitet

Arealet under kurven over plasmakoncentration mod tid (AUC) og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) af larotrectinib efter en enkelt dosis hos raske, voksne personer var dosisproportional op til 400 mg, og lidt mere end proportional ved doser på 600 til 900 mg.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter

Baseret på populations-farmakokinetiske analyser er eksponering ($C_{\max}$ og AUC) hos pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt højere end eksponeringen hos voksne (≥ 18 år), der fik en dosis på 100 mg to gange dagligt (se tabel 8).

Data, der definerer eksponeringen hos små børn (1 måned til < 2 år) ved den anbefalede dosis, er begrænsede (n = 46).

Tabel 8: Eksponering ($C_{\max}$ og AUC^a) hos patienter pr. aldersgruppe ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt

Aldersgruppe	n = 438 ^b	Fold forskel sammenlignet med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC^a
1 til < 3 måneder	12	3,2	4,5
3 til < 6 måneder	4	3,0	3,2
6 til < 12 måneder	19	2,1	1,7
1 til < 2 år	11	1,6	1,1
2 til < 6 år	37	1,6	1,1
6 til < 12 år	38	1,3	1,2
12 til < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a arealet under kurven over plasmakoncentration mod tid ved *steady-state*

^b antal patienter fra dataafskæring den 23. september 2024

^c fold forskel er forholdet mellem den angivne aldersgruppe og aldersgruppen ≥ 18 år. En fold forskel på 1 svarer til ingen forskel.

Ældre

Der er ingen klinisk betydelige forskelle i larotrectinibeksponeringen hos patienter > 65 år sammenlignet med eksponeringen hos yngre patienter (< 65 år).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal leverfunktion, matchet for alder, kropsmasseindeks og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en øget $AUC_{0-\infty}$ hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, hhv. 1,3; 2 og 3,2 gange *versus* personer med normal leverfunktion. Der blev observeret en let øget $C_{\max}$ med hhv. 1,1; 1,1 og 1,5 gange.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med nyresygdom i slutstadiet, som havde behov for dialyse, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal nyrefunktion, matchet for alder, kropsmasseindeks og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en stigning i larotrectinib $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$, på hhv. 1,25 og 1,46 gange hos personer med nedsat nyrefunktion *versus* personer med normal nyrefunktion.

Andre særlige populationer

Køn og race har ingen virkning på den systemiske eksponering af larotrectinib baseret på populationsfarmakokinetikanalysen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

Den systemiske toksicitet blev vurderet i forsøg med daglig oral administration i op til 3 måneder hos rotter og aber. Dosisbegrænsende hudlæsioner blev kun observeret hos rotter, og de var primært årsagen til mortalitet og morbiditet. Hudlæsionerne blev ikke observeret hos aber.

De kliniske tegn på mave-tarm-toksicitet var dosisbegrænsende hos aber. Hos rotter blev svær toksicitet (STD10) observeret ved doser svarende til 1 til 2 gange det humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Der blev ikke observeret nogen relevant systemisk toksicitet hos aber ved doser, der svarer til > 10 gange den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

Larotrectinib var ikke teratogent og embryotoksisk ved daglige doser i løbet af perioden med organogenese til drægtige rotter og kaniner ved maternotoksiske doser, dvs. svarende til 32 gange (rotter) og 16 gange (kaniner) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Larotrectinib krydser placenta hos begge arter.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke blevet udført fertilitetsstudier med larotrectinib. I 3-måneders toksicitetsforsøg havde larotrectinib ingen histologisk virkning på hannernes reproduktionsorganer hos rotter og aber ved de højeste testede doser svarende til ca. 7 gange (hanrotter) og 10 gange (hanaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Desuden havde larotrectinib ingen virkning på spermatogenesis hos rotter.

I et 1-måned langt forsøg med gentagne doser hos rotter blev der observeret færre corpora lutea, en øget forekomst af anøstrus og en nedsat livmodervægt med livmoderatrofi, og disse virkninger var reversible. Der blev ikke observeret nogen virkninger på hunnernes reproduktionsorganer i de 3-måneders toksicitetsforsøg hos rotter og aber ved doser, der svarede til ca. 3 gange (hunrotter) og 17 gange (hunaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Larotrectinib blev administreret til juvenile rotter fra postnatal dag (PND) 7 til 70. Dødelighed for fravænning (før PND 21) blev observeret ved det høje dosisniveau svarende til 2,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Der blev set virkninger i vækst og nervesystemet ved 0,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Øgning af kropsvægt var nedsat hos han- og hunhvalpe før fravænning, med en øgning efter fravænning hos hunhvalpe ved afslutningen af eksponeringen, hvorimod der sås nedsat øgning i kropsvægt hos hanhvalpe, også efter fravænning og uden bedring. Vækstreduktionen hos hanhvalpe var associeret med forsinket pubertet. Virkninger i nervesystemet (dvs. ændret funktionalitet i bagbenet og sandsynligvis forøget lukning af øjenlåg) viste delvis bedring. Der blev også rapporteret et fald i graviditetsraten på trods af normal parring ved det høje dosisniveau.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med larotrectinib.

Larotrectinib var ikke mutagen i bakterielle revers mutationsanalyser (Ames) og i *in vitro* mutageneseanalyser hos pattedyr. Larotrectinib var negativt i *in vivo* mikronukleustest hos mus ved den maksimalt tolererede dosis på 500 mg/kg.

Sikkerhedsfarmakologi

Sikkerhedsfarmakologien for larotrectinib blev evalueret i flere *in vitro*- og *in vivo*-forsøg, der vurderede virkningerne på kardiovaskulært, CNS-, respirations- og mave-tarm-systemet hos forskellige arter. Larotrectinib havde ingen bivirkning på hæmodynamiske parametre og EKG-intervaller hos aber i telemetri ved eksponeringer (C_{max}), som var ca. 6 gange de humane terapeutiske eksponeringer. Der var ingen neuroadfærdsmæssige fund hos voksne dyr (rotter, mus, cynomolgusaber) ved eksponering (C_{max}) mindst 7 gange højere end den humane eksponering. Larotrectinib påvirkede ikke åndedrætsfunktionen hos rotter ved eksponeringer (C_{max}), der var mindst 8 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker. Hos rotter accelererede larotrectinib tarmpassagen og øgede den gastriske sekretion og surhedsgrad.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Renset vand
Saccharose
Hydroxypropylbetadex 0,69
Glycerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E 339)
Citronsyre (E 330)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumsorbat (E 202)
Methylparahydroxybenzoat (E 218)
Citrusfrugtsmag
Naturlig smag

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud: 30 dage.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske (type III) med et børnesikret låg af polypropylen (PP) med et skruelåg af polyethylen (PE)-forsegling.

Hver æske indeholder en flaske med 100 ml oral opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugsanvisning:

Oral sprøjte

- Anvend en egnet, CE-mærket, oral sprøjte og en flaskeadapter (28 mm diameter), hvis det er relevant.
 - For volumener under 1 ml anvendes en 1 ml oral sprøjte med gradueringer på 0,1 ml.
 - For volumener på 1 ml og derover anvendes en 5 ml oral sprøjte med gradueringer på 0,2 ml.
- Åbn flasken: tryk ned på flaskens låg og drej mod uret.
- Indsæt flaskeadapteren i flaskehalsen, og sørg for, at den sidder godt fast.
- Tag den orale sprøjte og sørg for, at stemplet er trykket helt ned. Sæt den orale sprøjte på adapteråbningen. Vend flasken på hovedet.

- Fyld den orale sprøjte med en lille mængde opløsning ved at trække stemplet ned, og dernæst trykke stemplet op for at fjerne bobler.
- Træk stemplet ned til gradueringsmærket, der svarer til den ordinerede mængde i ml.
- Vend flasken den rigtige vej op, og fjern den orale sprøjte fra flaskeadapteren.
- Tryk langsomt stemplet ned, mens væskestrømmen er rettet mod indersiden af kinden, så den kan sluges naturligt.
- Luk flasken med det originale låg (lad adapteren blive på plads).

Nasogastrisk sonde

- Brug en egnet naso-gastrisk sonde. Den ydre diameter på den nasogastriske sonde skal vælges baseret på patientkarakteristika. Typiske sondediameter, sondelængder og afledte primevolumener vises i tabel 9.
- Ernæringen skal stoppes, og sonden gennemsykles med mindst 10 ml vand. Bemærk: Se undtagelser vedrørende nyfødte og patienter med væskebegrænsninger under punktet direkte nedenfor.
- Der skal bruges en egnet sprøjte til at administrere VITRAKVI til den nasogastriske sonde. Sondens gennemsykles igen med mindst 10 ml vand for at sikre, at VITRAKVI tilføres og for at rydde sonden.
Nyfødte og børn med væskerestriktioner kan kræve et minimalt skyllevolumen på 0,5 til 1 ml eller skylning med luft for at tilføre VITRAKVI.
- Genstart ernæringen.

Tabel 9: Anbefalede sondedimensioner pr. aldersgruppe

Patient	Sondediameter til standardtilførsler	Sondediameter til højdensitetstilførsler	Sondelængde (cm)	Sondeprimevolumen (ml)
Nyfødt	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Barn	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Voksen	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2019

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat, svarende til 20 mg larotrectinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml oral opløsning indeholder 2 mg natriumbenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Farveløs til gul eller orange eller rød eller brunlig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VITRAKVI som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med solide tumorer, der udviser en neurotrofisk tyrosinreceptorkinase (*NTRK*)-genfusion,

- som har en sygdom, der er lokalt avanceret, metastatisk eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis fører til svær morbiditet, og
- som ikke har nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med VITRAKVI skal påbegyndes af læger med erfaring i administration af behandlinger mod cancer.

Tilstedeværelsen af en *NTRK*-genfusion i en tumorprøve bør bekræftes med en valideret test, før behandlingen med VITRAKVI kan påbegyndes.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er 100 mg larotrectinib to gange dagligt, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Pædiatrisk population

Doseringen hos pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladearealet (*body surface area*, BSA). Den anbefalede dosis hos pædiatriske patienter er 100 mg/m² larotrectinib to gange dagligt med maksimalt 100 mg pr. dosis, indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage to doser på samme tid som erstatning for den glemte dosis. Patienterne bør tage den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt. Hvis patienten kaster op efter indtagelse af en dosis, må patienten ikke tage en til dosis som erstatning for den dosis, der blev kastet op.

Dosismodifikation

For alle grad 2-bivirkninger kan en fortsat dosering være hensigtsmæssig, hvor en nøje overvågning anbefales for at sikre, at toksiciteten ikke forværres.

For alle grad 3- eller 4-bivirkninger, der ikke henfører til leverfunktionstestanomaler:

- VITRAKVI bør pauseres, indtil bivirkningen går væk eller vender tilbage til niveauet ved *baseline* eller grad 1. Hvis bivirkningen er væk inden for 4 uger, genoptages behandlingen ved den næste dosismodifikation.
- VITRAKVI bør seponeres permanent, hvis bivirkningen ikke går væk inden for 4 uger.

De anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI for bivirkninger kan ses i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosismodifikationer for VITRAKVI ved bivirkninger

Dosismodifikation	Voksne og pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på mindst 1,0 m ²	Pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal på under 1,0 m ²
Første	75 mg 2 gange dagligt	75 mg/m ² 2 gange dagligt
Anden	50 mg 2 gange dagligt	50 mg/m ² 2 gange dagligt
Tredje	100 mg en gang dagligt	25 mg/m ² 2 gange dagligt ^a

^a Pædiatriske patienter, som behandles med en dosis på 25 mg/m² to gange dagligt, bør forblive på denne dosis, selv hvis legemsoverfladen bliver større end 1,0 m² under behandlingen. Den maksimale dosis bør være 25 mg/m² to gange dagligt ved den tredje dosismodifikation.

VITRAKVI bør seponeres permanent hos patienter, som ikke kan tolerere VITRAKVI efter tre dosismodifikationer.

De anbefalede dosisanbefalinger i tilfælde af leverfunktionstesteanomalier i løbet af behandlingen med VITRAKVI kan ses i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosismodifikationer og håndtering af VITRAKVI ved leverfunktionstesteanomalier

Laboratorieparametre	Anbefalede forholdsregler
Grad 2 ALAT og/eller ASAT ($> 3 \times \text{ULN}$ og $\leq 5 \times \text{ULN}$)	- Udfør laboratorieevalueringer i serie hyppigt efter observation af grad 2-toksicitet, indtil den går væk, for at fastslå om en dosisafbrydelse eller –reduktion er nødvendig.
Grad 3 ALAT og/eller ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$ og $\leq 20 \times \text{ULN}$) eller Grad 4 ALAT og/eller ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) med bilirubin $< 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen indtil bivirkningen går væk eller forbedres til <i>baseline</i>. Overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen er væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. Sponer behandlingen permanent, hvis en bivirkning ikke går væk. - Genoptag ved den næste dosismodifikation, hvis bivirkningerne går væk. Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Sponer behandlingen permanent, hvis der opstår en grad 4 ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, efter behandlingen er blevet genoptaget.
ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	- Tilbagehold behandlingen og overvåg leverfunktionen hyppigt indtil bivirkningen går væk eller der vendes tilbage til niveauet ved <i>baseline</i>. - Overvej en permanent seponering af behandlingen. - Behandlingen må kun genoptages hos patienter, hvor fordelene opvejer risikoen. - Hvis behandlingen genoptages, skal der startes ved den næste lavere dosis. Overvåg leverfunktionen hyppigt ved genstart. - Sponer behandlingen permanent, hvis bivirkningen vender tilbage efter behandlingen genoptages.

ALAT Alaninaminotransferase

ASAT Aspartataminotransferase

ULN Øvre normalgrænse (*upper limit of normal*)

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er anbefalet hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Startdosis af VITRAKVI bør nedsættes med 50 % hos patienter med moderat (Child-Pugh B) til svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion. Ingen dosisjustering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med potente CYP3A4-inhibitorer

Hvis det er nødvendigt at administrere en potent CYP3A4-inhibitor samtidigt, skal VITRAKVI-dosen reduceres med 50 %. Efter inhibatoren er blevet seponeret i 3 til 5 eliminationshalveringstider, skal VITRAKVI genoptages ved den dosis, der blev taget, før der påbegyndtes en CYP3A4-inhibitor (se pkt. 4.5).

Administration

VITRAKVI er til oral anvendelse.

VITRAKVI fås som en kapsel eller en oral opløsning med tilsvarende oral biotilgængelighed, og der kan skiftes mellem de to formuleringer.

Den orale opløsning bør administreres via munden med en oral sprøjte på 1 ml eller 5 ml eller enteralt med en nasogastrisk sonde.

- For doser under 1 ml bør der anvendes en 1 ml oral sprøjte. Det beregnede dosisvolumen bør afrundes til nærmeste 0,1 ml.
- For doser på 1 ml og derover bør der anvendes en 5 ml oral sprøjte. Dosisvolumen bør beregnes til nærmeste 0,2 ml.
- VITRAKVI bør ikke blandes med ernæringsformuleringer, hvis det administreres via nasogastrisk sonde. Blandes det med ernæringsformuleringer, kan det føre til blokering af sonden.
- For instruktioner i anvendelse af orale sprøjter og ernæringssonder, se pkt. 6.6.

Den orale opløsning kan tages sammen med eller uden mad, men den må ikke tages sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning på tværs af tumortyper

Fordelen ved VITRAKVI er blevet klarlagt i studier med en enkelt arm, der omfatter et relativt lille udsnit af patienter, hvis tumorer udviser NTRK-genfusioner. De gunstige virkninger af VITRAKVI er blevet vist baseret på den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal af tumortyper. Virkningen kan være kvantitativt forskellig afhængig af tumortype, såvel som af samtidige genetiske ændringer (se pkt. 5.1). Af disse grunde bør VITRAKVI kun anvendes, hvis der ikke findes behandlingsmuligheder, hvor klinisk fordel er blevet klarlagt eller hvor sådanne behandlingsmuligheder er blevet opbrugt (dvs. ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheder).

Neurologiske reaktioner

Neurologiske reaktioner, herunder svimmelhed, gangforstyrrelse og paræstesi blev rapporteret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). For de fleste neurologiske reaktioner opstod disse i løbet af de første 3 måneders behandling. Det bør overvejes at tilbageholde, reducere eller seponere doseringen af VITRAKVI, afhængig af hvor svære og vedvarende disse symptomer er (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Unormale leverfunktionstests, herunder forhøjet ALAT, ASAT, basisk fosfatase (*alkaline phosphatase*, ALP) og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der fik larotrectinib (se pkt. 4.8). De fleste ALAT- og ASAT-forhøjelser opstod i løbet af 3 måneder efter start af behandling. Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad, og stigninger i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret.

Hos patienter med forhøjede levertransaminaser, skal VITRAKVI tilbageholdes, dosis skal modificeres eller lægemidlet skal seponeres baseret på sværhedsgraden (se pkt. 4.2).

Leverfunktionen, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin, skal overvåges før den første dosis, dernæst hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, dernæst månedligt i løbet af de næste 6 måneders behandling, dernæst periodisk i løbet af behandlingen. Hos patienter, der udvikler transaminaseforhøjelser, er det nødvendigt med hyppigere tests (se pkt. 4.2).

Samtidig administration med CYP3A4/P-gp induktorer

Grundet risiko for nedsat eksponering (se pkt. 4.5) bør samtidig administration af potente eller moderate CYP3A4/P-gp-induktorer med VITRAKVI undgås.

Kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder skal bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mænd med reproduktionspotentiale med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, skal rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne

Natriumbenzoat: Dette lægemiddel indeholder 2 mg pr. 1 ml.

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre stoffer på larotrectinib

Larotrectinib er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-inhibitorer, P-gp og BCRP-inhibitorer (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol eller grapefrugt) kan øge plasmakoncentrationen af larotrectinib (se pkt. 4.2).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med itraconazol (en potent CYP3A-inhibitor og P-gp og BCRP-inhibitor) 200 mg en gang dagligt i 7 dage forhøjede larotrectinib $C_{\max}$ og AUC hhv. 2,8 gange og 4,3 gange.

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med en enkeltdosis på 600 mg rifampicin (en P-gp og BCRP-inhibitor) forhøjede larotrectinib $C_{\max}$ og AUC hhv. 1,8 gange og 1,7 gange.

Virkning af CYP3A- og P-gp-induktorer på larotrectinib

Samtidig administration af VITRAKVI og potente eller moderate CYP3A-induktorer og potente P-gp-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin eller perikon) kan nedsætte plasmakoncentrationerne af larotrectinib og bør undgås (se pkt. 4.4).

Kliniske data fra raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af en enkelt 100 mg VITRAKVI-dosis med rifampicin (en potent CYP3A- og P-gp-induktor) 600 mg én gang dagligt i 11 dage reducerede larotrectinib $C_{\max}$ og AUC med hhv. 71 % og 81 %. Der foreligger ingen kliniske data vedrørende virkningen af en moderat induktor, men der forventes et fald i eksponeringen for larotrectinib.

Virkning af larotrectinib på andre stoffer

Virkning af larotrectinib på CYP3A-substrater

Kliniske data hos raske, voksne personer indikerer, at samtidig administration af VITRAKVI (100 mg to gange dagligt i 10 dage) forhøjede $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam 1,7 gange, sammenlignet med midazolam alene, hvilket tyder på, at larotrectinib er en svag inhibitor af CYP3A.

Udvis forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk interval (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus eller tacrolimus) hos patienter, der tager VITRAKVI. Hvis det er nødvendigt at bruge disse CYP3A-substrater med snævert terapeutisk interval til patienter, der samtidigt tager VITRAKVI, kan det være nødvendigt at reducere dosis af CYP3A-substrater som følge af bivirkninger.

Virkning af larotrectinib på CYP2B6-substrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib inducerer CYP2B6. Samtidig administration af larotrectinib og CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan reducere eksponeringen.

Virkning af larotrectinib på andre transportersubstrater

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en inhibitor af OATP1B1. Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med OATP1B1-substrater. Det kan derfor ikke udelukkes, om samtidig administration af larotrectinib og OATP1B1-substrater (f.eks. valsartan, statiner) kan forhøje deres eksponering.

Virkningen af larotrectinib på substrater af PXR-regulerede enzymer

In vitro studier indikerer, at larotrectinib er en svag induktor af PXR-regulerede enzymer (f.eks. CYP2C familien og UGT). Samtidig administration af larotrectinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19 substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan reducere deres eksponering.

Hormonelle kontrceptiva

Det vides på nuværende tidspunkt ikke, om larotrectinib kan reducere effektiviteten af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva. Derfor bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Baseret på virkningsmekanismen, kan fosterskader ikke udelukkes, når larotrectinib administreres til en gravid kvinde. Kvinder i den fertile alder bør få taget en graviditetstest, før de påbegynder behandlingen med VITRAKVI.

Kvinder med reproduktionspotentiale skal rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis. Eftersom det på nuværende tidspunkt er ukendt, om larotrectinib kan reducere virkningen af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, bør kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle kontrceptiva, rådes til at tilføje en barrieremetode.

Mænd med reproduktionspotentiale med en kvindelig partner i den fertile alder, som ikke er gravid, bør rådes til at bruge meget sikker kontraception under behandlingen med VITRAKVI og i mindst en måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om larotrectinibs virkning på fertilitet. Der blev ikke observeret nogen relevante virkninger på fertilitet i toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af larotrectinib til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør VITRAKVI undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om larotrectinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandling med VITRAKVI og i 3 dage efter den sidste dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VITRAKVI påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret svimmelhed og træthed hos patienter, der fik larotrectinib, især grad 1 og 2 i de første 3 måneder af behandlingen. Det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i dette tidsrum. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er rimeligt sikre på, at behandlingen med VITRAKVI ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt forekommende bivirkninger med VITRAKVI ($\geq 20\%$) præsenteret i rækkefølge efter faldende hyppighed var forhøjet ALAT (36 %), forhøjet ASAT (33 %), opkastning (30 %), anæmi (28 %), forstoppelse (28 %), diarré (27 %), kvalme (24 %), træthed (23 %) og svimmelhed (20 %).

Hovedparten af bivirkninger var af grad 2 eller 3. For bivirkningerne med reduktion af neutrofiltallet (2 %), forhøjet ALAT (1 %), forhøjet ASAT, nedsat leukocyttal, nedsat trombocytal, muskelsvaghed og forhøjet basisk fosfatase i blodet (hver hos $< 1\%$), var grad 4 den højeste rapporterede grad. Den højeste rapporterede grad for bivirkningerne anæmi (7 %), vægtøgning (6 %), diarré (4 %), gangforstyrrelse og opkastning (hver 1 %) og træthed, svimmelhed, paræstesi, kvalme, myalgi og forstoppelse (hver hos $< 1\%$) var grad 3.

Permanent seponering af VITRAKVI for behandlingsrelaterede bivirkninger forekom hos 2 % af patienterne (2 tilfælde af hhv. reduktion af neutrofiltallet, forhøjet ALAT og forhøjet ASAT, 1 tilfælde af hhv. gangforstyrrelse og muskelsvaghed). Hovedparten af bivirkningerne, der førte til dosisreduktion, opstod i løbet af de første 3 måneders behandling.

Tabel over bivirkninger

VITRAKVI's sikkerhedsprofil blev evalueret hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i et af de tre igangværende kliniske studier, studie 1, 2 ("NAVIGATE") og 3 ("SCOUT") og efter markedsføring. Sikkerhedspopulationens karakteristik bestod af patienter med en medianalder på 39,0 år (interval: 0; 90), hvoraf 37 % var pædiatriske patienter. Mediantiden for behandlingen hos den samlede sikkerhedspopulation (n=361) var 16,2 måneder (interval: 0,1; 89,1).

Bivirkningerne rapporteret hos patienter (n=361) behandlet med VITRAKVI er vist i tabel 3 og tabel 4.

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til systemorganklasse.

Hyppighedsgrupperne er defineret ved følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (samlet sikkerhedspopulation, n = 361) og efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Alle grader	Grad 3 og 4
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	
	Almindelig	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofil (neutropeni) ^a Nedsat leukocytal (leukopeni) ^a
	Ikke almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni) ^{a,b}
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed	
	Almindelig	Gangforstyrrelse Paræstesi	Gangforstyrrelse
	Ikke almindelig		Svimmelhed Paræstesi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	
	Almindelig	Dysgeusi ^c	Diarré Opkastning
	Ikke almindelig		Kvalme Forstoppelse
Lever og galdeveje	Ikke kendt	Lever-skade ^d	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi	
	Almindelig	Muskelsvaghed	
	Ikke almindelig		Myalgi Muskelsvaghed ^{a,b}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	
	Ikke almindelig		Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtøgning)	
	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) ^a Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) ^a Vægtøgning (unormal vægtøgning)
	Ikke almindelig		Forhøjet basisk fosfatase i blodet ^{a,b}

^a grad 4 bivirkninger blev rapporteret

^b hver grad-hyppighed var under < 1 %

^c Bivirkningen dysgeusi omfatter de foretrukne termer “dysgeusi” og “smagsforstyrrelser”

^d omfatter tilfælde med ALAT/ASAT $\geq 3 \times$ ULN og bilirubin $\geq 2 \times$ ULN

Tabel 4: Bivirkninger rapporteret hos TRK-fusionspositive pædiatriske cancerpatienter behandlet med VITRAKVI ved den anbefalede dosis (n = 135); alle grader

Systemorgan-klasse	Hyppeghed	Spædbørn og småbørn (n=43) ^a	Børn (n=67) ^b	Unge (n=25) ^c	Pædiatriske patienter (n=135)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni)	Anæmi Nedsat neutrofilal (neutropeni) Nedsat leukocytal (leukopeni) Nedsat trombocytal (trombocytopeni)
	Almindelig		Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	Nedsat trombocytal (trombocytopeni)	
Nervesystemet	Meget almindelig			Svimmelhed	
	Almindelig	Svimmelhed	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse	Paræstesi Gangforstyrrelse	Svimmelhed Paræstesi Gangforstyrrelse
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré	Kvalme Forstoppelse Opkastning Diarré
	Almindelig		Dysgeusi		Dysgeusi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Almindelig	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed	Muskelsvaghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Meget almindelig	Træthed	Træthed	Træthed	Træthed
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning) Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Vægtøgning (unormal vægtstigning). Forhøjet basisk fosfatase i blodet

^a Spædbørn/småbørn (28 dage til 23 måneder): Der blev rapporteret 5 bivirkninger med nedsat neutrofilal (neutropeni) og 2 bivirkninger med forhøjet basisk fosfatase i blodet i grad 4. Grad 3 bivirkninger omfattede 11 tilfælde med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af forhøjet ALAT, 3 tilfælde af hhv. anæmi, diarré og vægtøgning (unormal vægtstigning) og 2 tilfælde af hhv. forhøjet basisk fosfatase i blodet, opkastning og 1 tilfælde af forhøjet ASAT.

^b Børn (2 til 11 år): Der blev rapporteret 1 bivirkning med nedsat leukocytal i grad 4. Der blev rapporteret 9 tilfælde af grad 3 med nedsat neutrofilal (neutropeni), 4 tilfælde af vægtøgning (unormal vægtstigning), 2 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, anæmi, diarré og opkastning og 1 tilfælde af hhv. forhøjet ASAT, gangforstyrrelse, paræstesi og myalgi.

^c Unge (12 til < 18 år): Der blev ikke rapporteret grad 4 bivirkninger. Der blev rapporteret grad 3 reaktioner med 1 tilfælde af hhv. forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, træthed, gangforstyrrelse og muskelsvaghed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neurologiske reaktioner

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af neurologisk bivirkning grad 3 eller 4, som blev observeret hos 10 (3 %) af patienterne, og som omfattede gangforstyrrelse (4 patienter, 1 %), svimmelhed (3 patienter, < 1 %) og paræstesi (3 patienter, < 1 %). Den samlede forekomst var 20 % for svimmelhed, 7 % for paræstesi og 5 % for gangforstyrrelse. Neurologiske reaktioner, der førte til dosismodifikation eller afbrydelser, omfattede svimmelhed (1 %), gangforstyrrelse (< 1 %) og paræstesi (< 1 %). En patient seponerede behandlingen permanent som følge af grad 3 gangforstyrrelse. I alle tilfældene, på nær ét, var patienterne med evidens for anti-tumoraktivitet, hvor en dosisreduktion var nødvendig, i stand til at fortsætte doseringen med nedsat dosis og/eller skema (se pkt. 4.4).

Hepatotoksicitet

Leverfunktionstestanomali, herunder ALAT, ASAT, ALP og bilirubin er blevet observeret hos patienter, der blev behandlet med VITRAKVI.

I den samlede sikkerhedsdatabase (n = 361) var den maksimale observerede grad af forhøjet transaminase en grad 4 ALAT-forhøjelse hos 7 patienter (2 %) og en grad 4 ASAT-forhøjelse hos 4 patienter (1 %). Der blev observeret grad 3 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 26 (7 %) og 22 (6 %) af patienterne. De fleste af grad 3-forhøjelserne var forbigående, og opstod i de første tre måneder af behandlingen og faldt til grad 1 efter 3-4 måneder. Der blev observeret grad 2 ALAT- og ASAT-forhøjelser hos hhv. 37 (10 %) og 33 (9 %) patienter, og grad 1 ALAT- og ASAT-forhøjelser blev observeret hos hhv. 173 (48 %) og 177 (49 %) af patienterne.

ALAT- og ASAT-forhøjelser, der førte til dosismodifikationer eller afbrydelser, opstod hos hhv. 25 (7 %) patienter og 21 (6 %) patienter (se pkt. 4.4). To patienter seponerede behandlingen permanent med 1 patient som følge af grad 3 forhøjelse af ALAT og grad 3 forhøjelse af ASAT.

Tilfælde af hepatotoksicitet med forhøjelser i ALAT og/eller ASAT af grad 2, 3 eller 4 i sværhedsgrad og forhøjelser i bilirubin $\geq 2 \times$ ULN er blevet rapporteret. I nogle tilfælde blev dosis af VITRAKVI tilbageholdt ved en reduceret dosis, mens lægemidlet i andre tilfælde blev seponeret permanent (se pkt. 4.4).

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatriske patienter

Ud af de 361 patienter, der blev behandlet med VITRAKVI, var 135 (37 %) patienter fra fødslen til < 18 år (n = 13 fra fødslen til < 3 måneder, n = 4 ≥ 3 måneder til < 6 måneder, n = 17 ≥ 6 måneder til < 12 måneder, n = 9 ≥ 12 måneder til < 2 år, n = 30 ≥ 2 år til < 6 år, n = 37 ≥ 6 år til < 12 år, n = 25 ≥ 12 år til < 18 år). Hovedparten af bivirkninger var grad 1 eller grad 2 i sværhedsgrad, og de gik væk uden dosismodifikationer eller seponering af VITRAKVI. Bivirkninger af grad 3 eller grad 4 i sværhedsgrad blev generelt observeret hyppigere hos patienter < 6 år. De blev rapporteret hos 77 % af patienterne fra fødslen til < 3 måneder, og hos 47 % af patienterne ≥ 3 måneder til < 6 år. Der er blevet rapporteret om nedsat neutrofil, der førte til seponering af studielægemidlet, dosisjustering og dosisafbrydelse.

Ældre

Ud af de 361 patienter i den samlede sikkerhedspopulation, som fik VITRAKVI, var 69 (19 %) patienter 65 år eller ældre, og 22 (6 %) patienter var i alderen 75 år eller ældre. Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter (≥ 65 år) er i overensstemmelse med, hvad der blev set hos yngre patienter. Bivirkningerne svimmelhed (30 % versus 28 % hos alle voksne), anæmi (36 % versus 28 % hos alle voksne), diarré (25 % versus 23 % hos alle voksne), muskelsvaghed (13 % versus 11 % hos alle voksne), nedsat trombocyt (12 % versus 6 % hos alle voksne), gangforstyrrelse (9 % versus 5 % hos alle voksne) og dysgeusi (9 % versus 6 % hos alle voksne) var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af VITRAKVI. Symptomerne på overdosering er ikke klarlagt. I tilfælde af overdosering bør læger initiere generelle støtteforanstaltninger og behandle symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, proteinkinaseinhibitor, ATC-kode: L01EX12

Virkningsmekanisme

Larotrectinib er en adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiv, selektiv tropomyosinreceptorkinase (TRK)-inhibitor, der er blevet rationelt designet til at undgå aktivitet med *off-target* kinaser. Målet for larotrectinib er TRK-proteinfamilien, herunder TRKA, TRKB og TRKC, der kodes af hhv. *NTRK1*-, *NTRK2*- og *NTRK3*-generne. I et bredt panel af oprensede enzymanalyser, hæmmede larotrectinib TRKA, TRKB og TRKC med IC₅₀-værdier fra 5-11 nM. Den eneste anden kinaseaktivitet forekom ved koncentrationer, der var 100 gange højere. I *in vitro*- og *in vivo*-tumormodeller viste larotrectinib antitumoraktivitet i celler med konstitutiv aktivering af TRK-proteiner som resultat af genfusioner, deletion af et regulatorisk proteindomæne, eller i celler med overekspression af TRK-protein.

In-frame genfusionshændelser, som resultat af kromosomal omarrangering af de humane gener *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3*, fører til dannelsen af onkogene TRK-fusionsproteiner. Disse dannede nye kimeriske onkogene proteiner, der er atypisk udtrykt, fører til konstitutiv kinaseaktivitet, som efterfølgende aktiverer *downstreams* signaleringsveje i cellen, der er involveret i celledeling og-overlevelse, hvilket fører til TRK fusionspositiv cancer.

Der er observeret erhvervede resistensmutationer efter progression af TRK-inhibitorer. Larotrectinib havde minimal aktivitet i cellelinjer med punktmutationer i TRKA-kinasedomænet, inklusive den klinisk identificerede resistensmutation, G595R. Punktmutationer i TRKC-kinasedomænet med klinisk identificeret, erhvervet resistens over for larotrectinib, inkluderer G623R, G696A og F617L.

De molekylære årsager til primær resistens over for larotrectinib er ukendte. Det vides derfor ikke, om samtidig tilstedeværelse af onkogene faktorer, ud over en *NTRK*-genfusion, påvirker effekten af TRK-inhibering. Den målte virkning af eventuelle samtidige genomiske ændringer på larotrectinib er angivet nedenfor (se klinisk virkning).

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

Hos 36 raske, voksne personer, der fik enkelte doser fra 100 mg til 900 mg, forlængede VITRAKVI ikke QT-intervallet i klinisk relevant grad.

200 mg dosis svarer til en maksimal eksponering (C_{max}), der er lig den observerede eksponering ved *steady state* med larotrectinib 100 mg to gange dagligt. Der blev observeret en afkorting af QTcF ved dosering af VITRAKVI, hvor en maksimal gennemsnitlig effekt blev observeret mellem 3 og 24 timer efter C_{max}, med en geometrisk gennemsnitlig reduktion i QTcF fra *baseline* på -13,2 msek (interval -10 til -15,6 msek). Den kliniske relevans af dette fund er ikke klarlagt.

Klinisk virkning

Oversigt over studier

VITRAKVI's sikkerhed og virkning blev undersøgt i 3 åbne, kliniske multicenterstudier med en enkelt arm hos voksne og pædiatriske cancerpatienter (tabel 5). To studier er stadig i gang.

Patienter med og uden dokumenteret *NTRK*-genfusion kunne deltage i studie 1 og studie 3

("SCOUT"). Patienterne skulle have *TRK*-fusionspositiv cancer for at indgå i studie 2

("NAVIGATE"). Det poolerede primære analysesæt for virkning omfattede 364 patienter med *TRK*-fusionspositiv cancer inkluderet fra de 3 studier, der havde målbar sygdom vurderet ved RECIST v1.1, en ikke-CNS primær tumor og hvor de fik mindst en dosis larotrectinib pr. juli 2024. Disse patienter skulle have fået tidligere standardbehandling, der var relevant for deres tumortype og sygdomsstadie eller hvor det, efter investigatorens mening, var nødvendigt at gennemgå radikal kirurgi (såsom amputation af lemmer, resektion af ansigt eller indgreb, der forårsager paralyse), eller hvor det var usandsynligt, at de kunne tolerere eller drage klinisk meningsfyldt fordel fra den tilgængelige standardbehandling for fremskreden sygdom. De vigtigste målinger af virkningsudfald var samlet responsrate (ORR) og varighed af respons (DOR), bedømt af en blindet uafhængig bedømmelseskomité (BIRC).

Desuden blev 60 patienter med primære CNS-tumorer og målbar sygdom ved *baseline* behandlet i studie 2 ("NAVIGATE") og i studie 3 ("SCOUT"). Syvoghalvtres af de 60 patienter med primære CNS-tumorer havde tidligere fået cancerbehandling (kirurgi, strålebehandling og/eller tidligere systemisk behandling). Tumorresponsen blev vurderet af investigatoren ved hjælp af RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifikation af *NTRK*-genfusioner afhang af vævsprøver for disse molekulære testmetoder: *next generation sequencing* (NGS), der blev anvendt til 327 patienter, polymerase kædereaktion (PCR), som blev anvendt til 14 patienter, fluorescens *in situ* hybridisering (FISH), der blev anvendt til 18 patienter, og andre testmetoder (sekventering, Nanostring, Sanger-sekventering eller kromosom-mikroanalyse) blev anvendt til 5 patienter.

Tabel 5: Kliniske studier, der bidrog til virkningsanalyser af solide og primære CNS-tumorer

Studienavn, design og patientpopulation	Dosis og formulering	Tumortyper inkluderet i virkningsanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 • Fase 1, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, forlængelsesfasen krævede tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion • Voksne patienter (≥ 18 år) med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser på op til 200 mg en eller to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Thyroidea (n = 4) Spytkirtel (n = 3) GIST (n = 2) ^a Bløddelssarkom (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b,c} Ukendt primær cancer (n = 1)	13
Studie 2“NAVIGATE” NCT02576431 • Fase 2 multinationalt, åbent, tumor-”basket”-studie • Voksne og pædiatriske patienter ≥ 12 år med fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	NSCLC (n = 29) ^{b,c} Bløddelssarkom (n = 28) Thyroidea (n = 26) ^b Kolon (n = 25) Spytkirtel (n = 24) Primær CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Bryst, ikke-sekretorisk (n = 10) ^b Pankreas (n = 7) Bryst, sekretorisk (n = 5) Kolangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Gastrisk (n = 3) Prostata (n = 2) Blindtarm, Atypisk karcinoid lungecancer, Knoglesarkom, Cervix, Lever ^e , Duodenum, Ydre øregang ^b , Øsofageal, SCLC ^{b,d} , Rektal, Testikler ^b , Thymus, Ukendt primær cancer, Urotelial, Uterus (hhv. n = 1)	210
Studie 3“SCOUT” NCT02637687 • Fase 1/2 multinationalt, åbent, dosisoptrappings- og forlængelsesstudie, fase 2 forlængelseskohorte krævede fremskredne solide tumorer med en <i>NTRK</i>-genfusion, herunder lokalt fremskreden infantil fibrosarkom • Pædiatriske patienter fra fødslen til 21 år med fremskreden cancer eller med primære CNS-tumorer	Doser på op til 100 mg/m ² to gange dagligt (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml oral opløsning)	Infantil fibrosarkom (n = 49) Bløddelssarkom (n = 42) ^b Primær CNS (n = 41) Medfødt mesoblastisk nefrom (n = 2) Knoglesarkom (n = 2) Bryst, sekretorisk, Cervix, Lipofibromatose, Melanom, Thyroidea (hhv. n = 1)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består af 304 patienter med IRC-tumorrespons og 60 patienter med primære CNS-tumorer (herunder astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneurale tumorer, neuronale og blandede neuronale-gliale tumorer, oligodendrogliom og primitiv neuroektodermal tumor, ikke specificeret) med investigator-bedømt tumorrespons

^a GIST: gastrointestinal stromal tumor

^b hjernemetastaser blev observeret hos nogle patienter med de følgende tumortyper: lunge (NSCLC, SCLC), thyroidea, melanom, bryst (ikke-sekretorisk), ydre øregang, bløddelssarkom og testikler

^c NSCLC: ikke-småcellet lungecancer

^d SCLC: småcellet lungecancer

^e hepatocellulært karcinom

Baseline-karakteristika for de poolede 304 patienter med solide tumorer med en *NTRK*-genfusion var følgende: medianalder 44,5 år (interval 0-90 år), 33 % < 18 år og 67 % ≥ 18 år, 55 % hvide og 47 % mænd; og ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). 91 procent af patienterne havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Ud af disse havde 72 % tidligere fået systemisk behandling med en median på 1 tidligere systemisk behandlingsprogram. Otteogtyve procent af alle patienterne havde ikke fået nogen tidligere systemisk behandling. De mest almindelige tumortyper, der var repræsenteret hos de 304 patienter, var bløddelssarkom (24 %), infantil fibrosarkom (16 %), lungecancer (11 %), thyroideacancer (10 %), spytkirteltumor (9 %) og koloncancer (8 %).

Baseline-karakteristika for de 60 patienter med primære CNS-tumorer med en *NTRK*-genfusion, som blev vurderet af investoren, var følgende: medianalder på 9,1 år (interval 0-79 år), 43 patienter < 18 år og 17 patienter ≥ 18 år, og 39 patienter var hvide og 28 patienter var mænd og ECOG PS var 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). 57 (95 %) patienter havde tidligere fået behandling for deres cancer, defineret som kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Der var en median på 1 tidligere modtaget behandlingsprogram.

Effektresultater

De poolede effektresultater for samlet responsrate, varighed af respons og tid til første respons, i den primære analysepopulation (n = 304), og med post-hoc tilføjelse af primære CNS tumorer (n = 60), hvilket resulterede i den poolede population (n = 364), som er vist i tabel 6 og tabel 7.

Tabel 6: Poolede effektresultater i solide tumorer inklusiv og eksklusiv primære CNS tumorer

Effekt parameter	Analyse i solide tumorer eksklusiv primære CNS-tumorer (n = 304) ^a	Analyse i faste tumorer inklusiv primære CNS-tumorer (n = 364) ^{a, b}
Samlet responsrate (ORR) % (n) (95 % CI)	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Fuldstændigt respons (complete response, CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk fuldstændigt respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Delvist respons (partial response, PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid til første respons (median, måneder) [interval]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Varighed af respons (median, måneder) [interval]	43,3 [0,0+; 84,7+]	43,3 [0,0+; 84,7+]
% med varighed ≥ 12 måneder	80 %	79 %
% med varighed ≥ 24 måneder	66 %	65 %
% med varighed ≥ 36 måneder	57 %	54 %
% med varighed ≥ 48 måneder	48 %	47 %

+ benævner igangværende

^a Analyse foretaget af uafhængig bedømmelseskomité (Independent Review Committee) af RESIST v1.1 for solide tumorer bortset fra primære CNS-tumorer (304 patienter)

^b Evalueret ved hjælp af enten RANO eller RESIST v1.1 kriterier for primære CNS-tumorer (60 patienter).

^c Et patologisk fuldstændigt respons var et fuldstændigt respons opnået hos patienter, der blev behandlet med larotrectinib og efterfølgende fik foretaget kirurgisk resektion, hvor der ved postkirurgisk patologivurdering ikke blev fundet nogen levedygtige tumorceller, og marginerne var negative. Det prækirurgiske bedste respons for disse patienter blev omklassificeret til patologisk fuldstændigt respons efter operation i henhold til RECIST v.1.1.

Tabel 7: Samlet responsrate og varighed af respons pr. tumortype*

Tumortype	Patienter (n = 364)	ORR ^a		DOR			
		%	95 % CI	Måneder			Interval (måneder)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Bløddelssarkom	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primære CNS	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lunge	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Thyroidea	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spytkirtel	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Kolon	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Bryst	16						
Ikke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromaltumor	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Knoglesarkom	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Medfødt mesoblastisk nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Cervix	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Ukendt primær cancer	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Ydre øregang	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatose	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: Varighed af respons

NE: ikke evaluerbar

NR: ikke nået

* data foreligger ikke for de følgende tumortyper: kolangiokarcinom (n = 4), gastrisk (n = 3), prostata (n = 2), blindtarm, lever, duodenum, øsofageal, rektal, testikler, thymus, urotelial, uterus (hhv. n = 1)

+ benævner igangværende respons

^a evalueret af uafhængig bedømmelseskommité med RECIST 1.1 for alle tumortyper, undtagen patienter med en primær CNS-tumor, som blev evalueret ved hjælp af enten RANO eller RECIST v1.1 kriterier

^b med 2 komplette, 2 delvise respons

^c heraf 1 fuldstændigt, 2 delvise respons

På grund af den TRK-fusionspositive cancers sjældenhed blev patienter undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter i nogle tumortyper, hvilket giver usikkerhed i ORR-estimatet pr. tumortype. ORR i den samlede population kan ikke afspejle det forventede respons i en specifik tumortype.

I den voksne delpopulation (n = 222) var ORR 51 %. I den pædiatriske delpopulation (n = 142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekyllær karakterisering før behandling med larotrectinib, var ORR 53 % hos 120 patienter, som havde andre genomiske forandringer ud over *NTRK*-genfusionen og ORR var 68 % hos 137 patienter, uden andre genomiske forandringer.

Poolede primære analysesæt

Det poolede primære analysesæt bestod af 304 patienter og det inkluderede ikke primære CNS-tumorer. Den mediane behandlingstid inden sygdomsprogression var 15,9 måneder (interval: 0,1 til 99,4 måneder), baseret på tilgængelige data med skæringsdato juli 2024. Femoghalvtreds procent af patienterne fik VITRAKVI i 12 måneder eller mere, 37 % fik VITRAKVI i 24 måneder eller mere, og

28 % fik VITRAKVI i 36 måneder eller mere. Opfølgning på analysetidspunktet var igangværende for 27 % af patienterne.

På analysetidspunktet er den mediane varighed af responset 43,3 måneder (interval: 0,0+ til 84,7+), en estimeret andel på 80 % [95 % CI: 74; 86] af responserne varede i 12 måneder eller længere, og 66 % [95 % CI: 59; 74] af responserne varede i 24 måneder eller længere, og 57 % [95 % CI: 49; 64] af responserne varede i 36 måneder eller længere. Treogfirs procent [95 % CI: 79; 88] af de behandlede patienter var i live et år efter behandlingsstart. 73 % [95 % CI: 68; 78] efter to år efter behandlingsstart, og 68 % [95 % CI: 63; 74] efter tre år, hvor medianen for samlet overlevelse endnu ikke var nået. Median progressionsfri overlevelse var 28,0 måneder på analysetidspunktet, med en rate for progressionsfri overlevelse på 63 % [95 % CI: 57; 69] efter 1 år, 54 % [95 % CI: 48; 60] efter 2 år og 44 % [95 % CI: 38; 50] efter 3 år.

Den mediane ændring i tumorstørrelse i det poolede primære analysesæt var et fald på 66 %.

Patienter med primære CNS-tumorer

På tidspunktet for skæring af dataindsamling blev der blandt de 60 patienter med primære CNS-tumorer observeret bekræftet respons hos 21 patienter (35 %), 5 ud af de 60 patienter (8 %) var fuldstændige respondere, og 16 patienter (27 %) var delvise respondere. Yderligere 24 patienter (40 %) havde stabil sygdom. 13 patienter (22 %) havde progressiv sygdom. På tidspunktet for skæring af dataindsamling varierede tiden i behandlingen fra 1,2 til 67,3 måneder, og behandlingen var i gang hos 20 ud af 60 patienter, hvoraf alle modtog behandling efter progression.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos cancerpatienter, der får VITRAKVI-kapsler, opnås maksimale plasmaniveauer (C_{max}) af larotrectinib ca. 1 time efter dosering. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3 timer og *steady-state* nås i løbet af 8 dage med en systemisk akkumulation på 1,6 gange. Ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt var *steady-state* aritmetiske gennemsnit ($\pm$ standardafvigelse) C_{max} og daglig AUC hos voksne hhv. 914 ± 445 ng/ml og 5410 ± 3813 ng*t/ml. *In vitro* studier indikerer, at larotrectinib ikke er substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse CYP'er.

In vitro-studier indikerer, at larotrectinib ikke inhiberer transporterne BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante koncentrationer, og at det ikke er sandsynligt, at det vil påvirke clearance af substrater for disse transportere.

Absorption

VITRAKVI fås som en kapsel og som oral opløsning.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af larotrectinib var 34 % (interval: 32 % til 37 %) efter en enkelt 100 mg oral dosis. Hos raske, voksne personer svarede AUC af larotrectinib som oral opløsning til kapslen, med C_{max} 36 % højere med den orale opløsning.

Larotrectinib C_{max} blev reduceret med ca. 35 %, og der var ingen virkning på AUC hos raske personer, der fik administreret VITRAKVI efter et kalorierigt måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med C_{max} og AUC efter faste natten over.

Virkning af stoffer, der forhøjer gastrisk pH, på larotrectinib

Larotrectinib har en pH-afhængig opløselighed. *In vitro*-studier viser, at larotrectinib er fuldstændigt opløseligt i hele pH-intervallet i mave-tarm-kanalen i de væskevolumener, der er relevante for mave-tarm-kanalen. Derfor er det usandsynligt, at larotrectinib bliver påvirket af pH-modificerende stoffer.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af larotrectinib hos raske, voksne personer var 48 l efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis. Bindingen af larotrectinib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 %, og det var uafhængigt af lægemiddelkoncentrationen. Forholdet med koncentrationen i blod og plasma var ca. 0,9.

Biotransformation

Larotrectinib blev primært metaboliseret af CYP3A4/5 *in vitro*. Efter oral administration af en enkelt 100 mg dosis af radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer, var uændret larotrectinib (19 %) og O-glucuronid, der blev dannet efter tab af hydroxypyrrolidin-urea-delen (26 %), de primære radioaktive lægemiddelkomponenter i kredsløbet.

Elimination

Halveringstiden for larotrectinib i plasma hos cancerpatienter, der fik 100 mg VITRAKVI to gange dagligt var ca. 3 timer. Gennemsnitlig clearance (CL) af larotrectinib var ca. 34 l/t efter intravenøs administration af en i.v. mikrotracer sammen med en 100 mg oral dosis af VITRAKVI.

Udskillelse

Efter oral administration af 100 mg radioaktivt mærket larotrectinib til raske, voksne personer blev 58 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 39 % blev genfundet i urinen, og når en i.v. mikrotracer-dosis blev givet sammen med en 100 mg oral dosis af larotrectinib blev 35 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i fæces, og 53 % blev genfundet i urin. Mængden, der blev udskilt som uændret lægemiddel i urinen var 29 % efter en i.v. mikrotracer-dosis, hvilket indikerer, at direkte nyreudskillelse udgør 29 % af total clearance.

Linearitet/non-linearitet

Arealet under kurven over plasmakoncentration mod tid (AUC) og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) af larotrectinib efter en enkelt dosis hos raske, voksne personer var dosisproportional op til 400 mg, og lidt mere end proportional ved doser på 600 til 900 mg.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter

Baseret på populations-farmakokinetiske analyser er eksponering ($C_{\max}$ og AUC) hos pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt højere end eksponeringen hos voksne (≥ 18 år), der fik en dosis på 100 mg to gange dagligt (se tabel 8).

Data, der definerer eksponeringen hos små børn (1 måned til < 2 år) ved den anbefalede dosis, er begrænsede (n = 46).

Tabel 8: Eksponering ($C_{\max}$ og AUC^a) hos patienter pr. aldersgruppe ved den anbefalede dosis på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to gange dagligt

Aldersgruppe	n = 438 ^b	Fold forskel sammenlignet med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC^a
1 til < 3 måneder	12	3,2	4,5
3 til < 6 måneder	4	3,0	3,2
6 til < 12 måneder	19	2,1	1,7
1 til < 2 år	11	1,6	1,1
2 til < 6 år	37	1,6	1,1
6 til < 12 år	38	1,3	1,2
12 til < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a arealet under kurven over plasmakonzentration mod tid ved *steady-state*

^b antal patienter fra dataafskæring den 23. september 2024

^c fold forskel er forholdet mellem den angivne aldersgruppe og aldersgruppen ≥ 18 år. En fold forskel på 1 svarer til ingen forskel.

Ældre

Der er ingen klinisk betydelige forskelle i larotrectinibeksponeringen hos patienter > 65 år sammenlignet med eksponeringen hos yngre patienter (< 65 år).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal leverfunktion, matchet for alder, kropsmasseindeks og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en øget $AUC_{0-\infty}$ hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, hhv. 1,3; 2 og 3,2 gange *versus* personer med normal leverfunktion. Der blev observeret en let øget $C_{\max}$ med hhv. 1,1; 1,1 og 1,5 gange.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der blev udført et farmakokinetisk studie hos personer med nyresygdom i slutstadiet, som havde behov for dialyse, og hos raske, voksne kontrolpersoner med normal nyrefunktion, matchet for alder, kropsmasseindeks og køn. Alle personer fik en enkelt 100 mg dosis larotrectinib. Der blev observeret en stigning i larotrectinib $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$, på hhv. 1,25 og 1,46 gange hos personer med nedsat nyrefunktion *versus* personer med normal nyrefunktion.

Andre særlige populationer

Køn og race har ingen virkning på den systemiske eksponering af larotrectinib baseret på populationsfarmakokinetikanalysen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

Den systemiske toksicitet blev vurderet i forsøg med daglig oral administration i op til 3 måneder hos rotter og aber. Dosisbegrænsende hudlæsioner blev kun observeret hos rotter, og de var primært årsagen til mortalitet og morbiditet. Hudlæsionerne blev ikke observeret hos aber.

De kliniske tegn på mave-tarm-toksicitet var dosisbegrænsende hos aber. Hos rotter blev svær toksicitet (STD10) observeret ved doser svarende til 1 til 2 gange det humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Der blev ikke observeret nogen relevant systemisk toksicitet hos aber ved doser, der svarer til > 10 gange den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

Larotrectinib var ikke teratogent og embryotoksisk ved daglige doser i løbet af perioden med organogenese til drægtige rotter og kaniner ved maternotoksiske doser, dvs. svarende til 32 gange (rotter) og 16 gange (kaniner) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Larotrectinib krydser placenta hos begge arter.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke blevet udført fertilitetsstudier med larotrectinib. I 3-måneders toksicitetsforsøg havde larotrectinib ingen histologisk virkning på hannernes reproduktionsorganer hos rotter og aber ved de højeste testede doser svarende til ca. 7 gange (hanrotter) og 10 gange (hanaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Desuden havde larotrectinib ingen virkning på spermatogenesis hos rotter.

I et 1-måned langt forsøg med gentagne doser hos rotter blev der observeret færre corpora lutea, en øget forekomst af anøstrus og en nedsat livmodervægt med livmoderatrofi, og disse virkninger var reversible. Der blev ikke observeret nogen virkninger på hunnernes reproduktionsorganer i de 3-måneders toksicitetsforsøg hos rotter og aber ved doser, der svarede til ca. 3 gange (hunrotter) og 17 gange (hunaber) den humane AUC ved den anbefalede kliniske dosis.

Larotrectinib blev administreret til juvenile rotter fra postnatal dag (PND) 7 til 70. Dødelighed for fravænning (før PND 21) blev observeret ved det høje dosisniveau svarende til 2,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Der blev set virkninger i vækst og nervesystemet ved 0,5- til 4 gange AUC ved den anbefalede dosis. Øgning af kropsvægt var nedsat hos han- og hunhvalpe før fravænning, med en øgning efter fravænning hos hunhvalpe ved afslutningen af eksponeringen, hvorimod der sås nedsat øgning i kropsvægt hos hanhvalpe, også efter fravænning og uden bedring. Vækstreduktionen hos hanhvalpe var associeret med forsinket pubertet. Virkninger i nervesystemet (dvs. ændret funktionalitet i bagbenet og sandsynligvis forøget lukning af øjenlåg) viste delvis bedring. Der blev også rapporteret et fald i graviditetsraten på trods af normal parring ved det høje dosisniveau.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med larotrectinib.

Larotrectinib var ikke mutagen i bakterielle revers mutationsanalyser (Ames) og i *in vitro* mutageneseanalyser hos pattedyr. Larotrectinib var negativt i *in vivo* mikronukleustest hos mus ved den maksimalt tolererede dosis på 500 mg/kg.

Sikkerhedsfarmakologi

Sikkerhedsfarmakologien for larotrectinib blev evalueret i flere *in vitro*- og *in vivo*-forsøg, der vurderede virkningerne på kardiovaskulært, CNS-, respirations- og mave-tarm-systemet hos forskellige arter. Larotrectinib havde ingen bivirkning på hæmodynamiske parametre og EKG-intervaller hos aber i telemetri ved eksponeringer (C_{max}), som var ca. 6 gange de humane terapeutiske eksponeringer. Der var ingen neuroadfærdsmæssige fund hos voksne dyr (rotter, mus, cynomolgusaber) ved eksponering (C_{max}) mindst 7 gange højere end den humane eksponering. Larotrectinib påvirkede ikke åndedrætsfunktionen hos rotter ved eksponeringer (C_{max}), der var mindst 8 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker. Hos rotter accelererede larotrectinib tarmpassagen og øgede den gastriske sekretion og surhedsgrad.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Renset vand
Hydroxypropylbetadex 0,69
Sucralose (E 995)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumbenzoat (E 211)
Jordbærsmag
Citronsyre (E 330)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud: 10 dage.
Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske (type III) med et børnesikret skruelåg af polypropylen (PP).

Hver æske indeholder to flasker med 50 ml oral opløsning i hver.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugsanvisning:

Oral sprøjte

- Anvend en egnet, CE-mærket, oral sprøjte og en flaskeadapter (28 mm diameter), hvis det er relevant.
 - For volumener under 1 ml anvendes en 1 ml oral sprøjte med gradueringer på 0,1 ml.
 - For volumener på 1 ml og derover anvendes en 5 ml oral sprøjte med gradueringer på 0,2 ml.
- Åbn flasken: tryk ned på flaskens låg og drej mod uret.
- Indsæt flaskeadapteren i flaskehalsen, og sørg for, at den sidder godt fast.
- Tag den orale sprøjte og sørg for, at stemplet er trykket helt ned. Sæt den orale sprøjte på adapteråbningen. Vend flasken på hovedet.
- Fyld den orale sprøjte med en lille mængde opløsning ved at trække stemplet ned, og dernæst trykke stemplet op for at fjerne bobler.
- Træk stemplet ned til gradueringsmærket, der svarer til den ordinerede mængde i ml.
- Vend flasken den rigtige vej op, og fjern den orale sprøjte fra flaskeadapteren.
- Tryk langsomt stemplet ned, mens væskestrømmen er rettet mod indersiden af kinden, så den kan sluges naturligt.
- Luk flasken med det originale låg (lad adapteren blive på plads).

Nasogastrisk sonde

- Brug en egnet naso-gastrisk sonde. Den ydre diameter på den nasogastriske sonde skal vælges baseret på patientkarakteristika. Typiske sondediameter, sondelængder og afledte primevolumener vises i tabel 9.
- Ernæringen skal stoppes, og sonden gennemsykles med mindst 10 ml vand. Bemærk: Se undtagelser vedrørende nyfødte og patienter med væskebegrænsninger under punktet direkte nedenfor.
- Der skal bruges en egnet sprøjte til at administrere VITRAKVI til den nasogastriske sonde. Sondens skal gennemsykles igen med mindst 10 ml vand for at sikre, at VITRAKVI tilføres og for at rydde sonden.
Nyfødte og børn med væskerestriktioner kan kræve et minimalt skyllevolumen på 0,5 til 1 ml eller skylning med luft for at tilføre VITRAKVI.
- Genstart ernæringen.

Tabel 9: Anbefalede sondedimensioner pr. aldersgruppe

Patient	Sondediameter til standardtilførsler	Sondediameter til højdensitetstilførsler	Sondelængde (cm)	Sondeprimevolumen (ml)
Nyfødt	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Barn	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Voksen	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2019

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at undersøge den langvarige toksicitet og de udviklingsmæssige virkninger af larotrectinib hos pædiatriske patienter, med særligt fokus på neurologisk udvikling herunder kognitiv funktion, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den færdige rapport af LOXO-TRK-15003 (SCOUT)-studiet herunder data fra de 5 års opfølgning.	31. marts 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder larotrectinibsulfat svarende til 25 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

VITRAKVI 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**PLASTBEHOLDERETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder larotrectinibsulfat svarende til 25 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/19/1385/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 100 mg hårde kapsler
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder larotrectinibsulfat svarende til 100 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

VITRAKVI 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**PLASTBEHOLDERETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 100 mg hårde kapsler
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder larotrectinibsulfat svarende til 100 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/19/1385/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat svarende til 20 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: saccharose, E 420, E 218, E 1520. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 30 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VITRAKVI 20 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat svarende til 20 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: saccharose, E 420, E 218, E 1520. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 30 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat svarende til 20 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: E 211. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 × 50 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 10 dage efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VITRAKVI 20 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning
larotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder larotrectinibsulfat svarende til 20 mg larotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: E 211. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 10 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1385/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

VITRAKVI 25 mg hårde kapsler

VITRAKVI 100 mg hårde kapsler

larotrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet som om personen, der tager lægemidlet, læser den. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte ”du” med ”dit barn” i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI
3. Sådan skal du tage VITRAKVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Anvendelse

VITRAKVI indeholder det aktive stof larotrectinib.

Det anvendes til voksne, unge og børn til at behandle solide tumorer (kræft) i forskellige dele af kroppen, og som er forårsaget af en ændring i NTRK-genet (neurotrofisk tyrosinreceptorkinase). VITRAKVI anvendes kun, når

- kræften er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen, eller hvis det er sandsynligt, at en operation for at fjerne kræften vil forårsage svære komplikationer **og**
- der ikke er nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Før du får VITRAKVI, vil din læge udføre en test for at kontrollere, om du har ændringen i NTRK-genet.

Sådan virker VITRAKVI

Hos patienter, hvis kræft skyldes et ændret NTRK-gen, vil ændringen i dette gen, få kroppen til at danne et unormalt protein, som kaldes TRK-fusionsprotein, der kan medføre ukontrolleret celledeling og kræft. VITRAKVI blokerer TRK-fusionsproteinernes virkning, og kan derfor sænke eller stoppe kræftens vækst. Det kan også hjælpe med at skrumpe kræfttumoren.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan VITRAKVI virker, eller hvorfor du har fået det ordineret, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI

Tag ikke VITRAKVI

- hvis du er allergisk over for larotrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i VITRAKVI (angivet i punkt 6).

Prøver og kontroller

VITRAKVI kan øge mængden af leverenzymerne ALAT og ASAT og bilirubin i dit blod. Lægen vil tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere niveauet af ALAT, ASAT og bilirubin, og undersøge hvor godt din lever virker.

Brug af andre lægemidler sammen med VITRAKVI

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at nogle lægemidler kan påvirke den måde, VITRAKVI virker på, eller VITRAKVI kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- lægemidler, der anvendes til at behandle svampe- eller bakterieinfektioner, kaldet itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle Cushing syndrom, kaldet ketoconazol
- lægemidler, der anvendes til at behandle HIV-infektion, kaldet atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldet nefazodon
- lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, kaldet phenytoin, carbamazepin, phenobarbital
- et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldetperikon
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose, kaldet rifampicin
- et lægemiddel, der anvendes som stærk smertelindring, kaldet alfentanil
- lægemidler, der anvendes til at forhindre organafstødning efter en organtransplantation, kaldet ciclosporin, sirolimus, tacrolimus
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle unormal hjerterytme, kaldet quinidin
- lægemidler, der anvendes til at behandle migræne, kaldet dihydroergotamin, ergotamin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle langvarige smerter, kaldet fentanyl
- et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere ufrivillige bevægelser eller lyde, kaldet pimozid
- et lægemiddel, der hjælper dig med at holde op med at ryge, som kaldes bupropion
- lægemidler, der sænker blodsukkeret, kaldet repaglinid, tolbutamid
- et lægemiddel, der er blodfortyndende, kaldet warfarin
- et lægemiddel, der anvendes til at mindske mængden af mavesyre, kaldet omeprazolet
- et lægemiddel, der anvendes til at hjælpe med at kontrollere højt blodtryk, kaldet valsartan
- en gruppe af lægemidler, der anvendes til at hjælpe med at sænke kolesterol, kaldet statiner
- hormonelle lægemidler, der anvendes til prævention, se punkt ”prævention – for mænd og kvinder” nedenfor.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Brug af VITRAKVI sammen med mad og drikke

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager VITRAKVI. Dette skyldes, at det kan øge mængden af VITRAKVI i kroppen.

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du bør ikke bruge VITRAKVI under graviditet, da virkningen af VITRAKVI på det ufødte barn er ukendt.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, og i 3 dage efter den sidste dosis. Det er fordi det er ukendt, om VITRAKVI udskilles i brystmælken.

Prævention - for mænd og kvinder

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager VITRAKVI.

Hvis du kan blive gravid, skal din læge udføre en graviditetstest, før du starter behandlingen.

Du skal anvende en sikker præventionsmetode, mens du tager VITRAKVI, og i mindst én måned efter den sidste dosis, hvis

- du kan blive gravid. Hvis du bruger hormonel prævention, skal du også bruge en barrieremetode, f.eks et kondom.
- du har sex med en kvinde, der kan blive gravid.

Spørg lægen om den bedste præventionsmetode for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VITRAKVI kan få dig til at blive svimmel eller træt. Hvis dette sker, må du ikke cykle, føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage VITRAKVI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal du tage?

Voksne (fra 18 år)

- Den anbefalede dosis af VITRAKVI er 100 mg (1 kapsel med 100 mg eller 4 kapsler med 25 mg), to gange dagligt.
- Lægen vil gennemgå din dosis og ændre den efter behov.

Børn og unge

- Dit barns læge vil beregne den rette dosis for dit barn baseret på barnets højde og vægt.
- Den maksimale anbefalede dosis er 100 mg (1 kapsel med 100 mg eller 4 kapsler med 25 mg), to gange dagligt.
- Dit barns læge vil gennemgå dosis og ændre den efter behov.

En oral opløsning af VITRAKVI er tilgængelig for patienter, der ikke kan sluge kapslerne.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- VITRAKVI kan tages sammen med eller uden mad.
- Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager dette lægemiddel.
- Slug VITRAKVI-kapslerne hele sammen med et stort glas vand. Kapslerne må ikke åbnes, tygges eller knuses, da de har en meget bitter smag.

Hvis du har taget for meget VITRAKVI

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller tag straks på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt en dosis af VITRAKVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, eller hvis du kaster op, efter du har taget dette lægemiddel. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage VITRAKVI

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, uden først at kontakte din læge. Det er vigtigt at tage VITRAKVI, så længe lægen beder dig om det.

Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet efter lægens ordination, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal **straks fortælle det til lægen**, hvis du oplever nogle af de følgende **alvorlige bivirkninger**:

- Svimmelhed (meget almindelig bivirkning, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), prikkende, følelsesløs fornemmelse eller en brændende fornemmelse i hænder og fødder, besvær med at gå normalt (almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Det kan være symptomer på **problemer med nervesystemet**.

Lægen kan beslutte sig for at sænke dosis, eller pause eller stoppe behandlingen.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- du kan se bleg ud og føle, at dit hjerte banker, hvilket kan være symptomer på et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- influenzalignende symptomer, herunder feber, hvilket kan være symptomer på et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni)
- kvalme eller opkastning
- diarré
- forstoppelse
- muskelsmerter (myalgi)
- træthedsfølelse
- forøget mængde leverenzymmer i blodprøver
- vægtøgning.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- du kan lettere få blå mærker eller bløde, hvilket kan være symptomer på et nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- ændret smagssans (dysgeusi)
- muskelsvaghed
- forøget mængde af ”basisk fosfatase” i blodprøver (meget almindeligt hos børn).

Ikke kendt (ikke kendt hvor ofte de forekommer):

- du kan opleve en kombination af træthed, smerter i den øverste højre side af maven, appetitløshed, kvalme, opkastning, gulfarvning af hud eller øjne, lettere få blå mærker eller bløde og mørk urin. De kan være symptomer på leverproblemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og plastbeholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker skader på kapslerne.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VITRAKVI indeholder:

Aktivt stof: larotrectinib.

Hver VITRAKVI 25 mg kapsel indeholder 25 mg larotrectinib (som sulfat).

Hver VITRAKVI 100 mg kapsel indeholder 100 mg larotrectinib (som sulfat).

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselskal:

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)

Trykfarve:

- Shellac, bleget afvokset
- Indigo carmine aluminium lake (E 132)
- Titandioxid (E 171)
- Propylenglycol (E 1520)
- Dimethicon 1000

Udseende og pakningsstørrelse

- VITRAKVI 25 mg leveres som en hvid, uigennemsigtig hård gelatinekapsel, (18 mm lang x 6 mm bred), med et blå printet BAYER-kors og ”25 mg” på kapslens underdel
- VITRAKVI 100 mg leveres som en hvid, uigennemsigtig hård gelatinekapsel, (22 mm lang x 7 mm bred), med et blå printet BAYER-kors og ”100 mg” på kapslens underdel

Hver æske indeholder 1 børnesikret plastbeholder indeholdende 56 hårde gelatinekapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning larotrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet som om personen, der tager lægemidlet, læser den. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte ”du” med ”dit barn” i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI
3. Sådan skal du tage VITRAKVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Anvendelse

VITRAKVI indeholder det aktive stof larotrectinib.

Det anvendes til voksne, unge og børn til at behandle solide tumorer (kræft) i forskellige dele af kroppen, og som er forårsaget af en ændring i NTRK-genet (neurotrofisk tyrosinreceptorkinase). VITRAKVI anvendes kun, når

- kræften er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen, eller hvis det er sandsynligt, at en operation for at fjerne kræften vil forårsage svære komplikationer **og**
- der ikke er nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Før du får VITRAKVI vil din læge udføre en test for at kontrollere, om du har ændringen i NTRK-genet.

Sådan virker VITRAKVI

Hos patienter, hvis kræft skyldes et ændret NTRK-gen, vil ændringen i dette gen, få kroppen til at danne et unormalt protein, som kaldes TRK-fusionsprotein, der kan medføre ukontrolleret celledeling og kræft. VITRAKVI blokerer TRK-fusionsproteinernes virkning, og kan derfor sænke eller stoppe kræftens vækst. Det kan også hjælpe med at skrumpe kræfttumoren.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan VITRAKVI virker, eller hvorfor du har fået det ordineret, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI

Tag ikke VITRAKVI

- hvis du er allergisk over for larotrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i VITRAKVI (angivet i punkt 6).

Prøver og kontroller

VITRAKVI kan øge mængden af leverenzymerne ALAT og ASAT og bilirubin i dit blod. Lægen vil tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere niveauet af ALAT, ASAT og bilirubin, og undersøge hvor godt din lever virker.

Brug af andre lægemidler sammen med VITRAKVI

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at nogle lægemidler kan påvirke den måde, VITRAKVI virker på, eller VITRAKVI kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- lægemidler, der anvendes til at behandle svampe- eller bakterieinfektioner, kaldet itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle Cushings syndrom, kaldet ketoconazol
- lægemidler, der anvendes til at behandle HIV-infektion, kaldet atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldet nefazodon
- lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, kaldet phenytoin, carbamazepin, phenobarbital
- et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldet perikon
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose, kaldet rifampicin
- et lægemiddel, der anvendes til stærk smertelindring, kaldet alfentanil
- lægemidler, der anvendes til at forhindre organafstødning efter en organtransplantation, kaldet ciclosporin, sirolimus, tacrolimus
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle unormal hjerterytme, kaldet quinidin
- lægemidler, der anvendes til at behandle migræne, kaldet dihydroergotamin, ergotamin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle langvarige smerter, kaldet fentanyl
- et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere ufrivillige bevægelser eller lyde, kaldet pimozid.
- et lægemiddel, der hjælper dig med at holde op med at ryge, som kaldes bupropion
- lægemidler, der sænker blodsukkeret, kaldet repaglinid, tolbutamid
- et lægemiddel, der er blodfortyndende, kaldet warfarin
- et lægemiddel, der anvendes til at mindske mængden af mavesyre, kaldet omeprazol
- et lægemiddel, der anvendes til at hjælpe med at kontrollere højt blodtryk, kaldet valsartan
- en gruppe af lægemidler, der anvendes til at hjælpe med at sænke kolesterol, kaldet statiner
- hormonelle lægemidler, der anvendes til prævention, se punkt ”prævention – for mænd og kvinder” nedenfor.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Brug af VITRAKVI sammen med mad og drikke

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager VITRAKVI. Dette skyldes, at det kan øge mængden af VITRAKVI i kroppen.

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Du bør ikke bruge VITRAKVI under graviditeten, da virkningen af VITRAKVI på det ufødte barn er ukendt.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, og i 3 dage efter den sidste dosis. Det er fordi det er ukendt, om VITRAKVI udskilles i brystmælken.

Prævention – for mænd og kvinder

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager VITRAKVI.

Hvis du kan blive gravid, skal din læge udføre en graviditetstest, før du starter behandlingen.

Du skal anvende en sikker præventionsmetode, mens du tager VITRAKVI, og i mindst én måned efter den sidste dosis, hvis

- du kan blive gravid. Hvis du bruger hormonel prævention, skal du også bruge en barrieremetode, f.eks. et kondom.
- du har sex med en kvinde, der kan blive gravid.

Spørg lægen om den bedste præventionsmetode for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VITRAKVI kan få dig til at blive svimmel eller træt. Hvis dette sker, må du ikke cykle, føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

VITRAKVI indeholder:

- **saccharose**: det kan være skadeligt for tænderne. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- 22 mg **sorbitol** pr. 1 ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du eller dit barn har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du eller dit barn tager eller får dette lægemiddel.
- mindre end 1 mmol (eller 23 mg) **natrium** pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit
- 1,2 mg **propylenglycol** i 1 ml. Hvis din baby er yngre end 4 uger, skal du tale med din læge eller apotek, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.
- **parahydroxybenzoat**: det kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen)

3. Sådan skal du tage VITRAKVI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal du tage?

Voksne (fra 18 år)

- Den anbefalede dosis af VITRAKVI er 100 mg (5 ml), to gange dagligt.
- Lægen vil gennemgå din dosis og ændre den efter behov.

Børn og unge

- Dit barns læge vil beregne den rette dosis for dit barn baseret på barnets højde og vægt.
- Den maksimale anbefalede dosis er 100 mg (5 ml) to gange dagligt.
- Dit barns læge vil gennemgå dosis og ændre den efter behov.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- VITRAKVI kan tages sammen med eller uden mad.
- Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager dette lægemiddel.
- Til dette lægemiddel har du brug for en flaskeadapter (28 mm diameter) og en sprøjte, der kan bruges til at give lægemidlet gennem munden. Brug en 1 ml sprøjte med inddelinger på 0,1 ml til doser mindre end 1 ml. Brug en 5 ml sprøjte med inddelinger på 0,2 ml til doser på 1 ml eller mere.

- Tryk på flaskens låg og drej den mod uret for at åbne flasken.
- Sæt flaskeadapteren på flaskehalsen, og sørg for, at den sidder godt fast.
- Skub stemplet helt ind i sprøjten, og sæt dernæst sprøjten på adapterens åbning. Vend flasken på hovedet.
- Fyld sprøjten med en lille mængde opløsning ved at trække stemplet ned, og tryk så stemplet op for at fjerne alle store bobler fra sprøjten.
- Træk stemplet ned til mærkningen, som svarer til dosen i ml, som lægen har ordineret.
- Vend flasken den rigtige vej op, og fjern sprøjten fra adapteren.
- Placer sprøjten i munden, og lad den pege mod indersiden af kinden – det vil hjælpe dig med at sluge lægemidlet naturligt. Tryk langsomt stemplet ned.
- Sæt låget på flasken og luk flasken grundigt - lad adapteren blive i flasken.

Hvis det er nødvendigt, kan VITRAKVI administreres gennem en næsesonde. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om anvisninger i at gøre dette.

Hvis du har taget for meget VITRAKVI

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller tag straks på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt en dosis af VITRAKVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, eller hvis du kaster op, efter du har taget dette lægemiddel. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage VITRAKVI

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, uden først at kontakte din læge. Det er vigtigt at tage VITRAKVI, så længe lægen beder dig om det.

Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet efter lægens ordination, skal du straks kontakte lægen. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal **straks fortælle det til lægen**, hvis du oplever nogle af de følgende **alvorlige bivirkninger**:

- Svimmelhed (meget almindelig bivirkning, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), prikkende, følelsesløs fornemmelse eller en brændende fornemmelse i hænder og fødder, besvær med at gå normalt (almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Det kan være symptomer på **problemer med nervesystemet**.

Lægen kan beslutte sig for at sænke dosis, eller pause eller stoppe behandlingen.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- du kan se bleg ud og føle, at dit hjerte banker, hvilket kan være symptomer på et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- influenzalignende symptomer, herunder feber, hvilket kan være symptomer på et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni)
- kvalme eller opkastning
- diarré
- forstoppelse
- muskelsmerter (myalgi)
- træthedsfølelse
- forøget mængde leverenzymmer i blodprøver
- vægtøgning.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- du kan lettere få blå mærker eller bløde, hvilket kan være symptomer på et nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- ændret smagssans (dysgeusi)
- muskelsvaghed
- forøget mængde af ”basisk fosfatase” i blodprøver (meget almindeligt hos børn).

Ikke kendt (ikke kendt hvor ofte de forekommer):

- du kan opleve en kombination af træthed, smerter i den øverste højre side af maven, appetitløshed, kvalme, opkastning, gulfarvning af hud eller øjne, lettere få blå mærker eller bløde og mørk urin. De kan være symptomer på leverproblemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Når flasken er åben, skal du bruge lægemidlet inden for 30 dage efter åbning.
- Tag ikke lægemidlet, hvis flasken eller skrue låget på flasken ser beskadiget ud, eller det ser ud til at have lækket.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VITRAKVI indeholder:

Aktivt stof: larotrectinib.

Hver ml oral opløsning indeholder 20 mg larotrectinib (som sulfat).

Øvrige indholdsstoffer:

- Renset vand
- Saccharose
- Hydroxypropylbetadex 0,69
- Glycerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Natriumcitrat (E 331)
- Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E 339)
- Citronsyre (E 330)
- Propylenglycol (E 1520)
- Kaliumsorbit (E 202)
- Methylparahydroxybenzoat (E 218)
- Citrusfrugtsmag
- Naturlig smag

Se ”VITRAKVI indeholder” i punkt 2 for yderligere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelse

VITRAKVI er en klar gul til orange oral opløsning.

Hver æske indeholder 1 børnesikret glasflaske indeholdende 100 ml oral opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

VITRAKVI 20 mg/ml oral opløsning larotrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Denne indlægsseddel er skrevet som om personen, der tager lægemidlet, læser den. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte ”du” med ”dit barn” i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI
3. Sådan skal du tage VITRAKVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Anvendelse

VITRAKVI indeholder det aktive stof larotrectinib.

Det anvendes til voksne, unge og børn til at behandle solide tumorer (kræft) i forskellige dele af kroppen, og som er forårsaget af en ændring i NTRK-genet (neurotrofisk tyrosinreceptorkinase). VITRAKVI anvendes kun, når

- kræften er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen, eller hvis det er sandsynligt, at en operation for at fjerne kræften vil forårsage svære komplikationer **og**
- der ikke er nogen tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Før du får VITRAKVI vil din læge udføre en test for at kontrollere, om du har ændringen i NTRK-genet.

Sådan virker VITRAKVI

Hos patienter, hvis kræft skyldes et ændret NTRK-gen, vil ændringen i dette gen, få kroppen til at danne et unormalt protein, som kaldes TRK-fusionsprotein, der kan medføre ukontrolleret celledeling og kræft. VITRAKVI blokerer TRK-fusionsproteinernes virkning, og kan derfor sænke eller stoppe kræftens vækst. Det kan også hjælpe med at skrumpe kræfttumoren.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan VITRAKVI virker, eller hvorfor du har fået det ordineret, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VITRAKVI

Tag ikke VITRAKVI

- hvis du er allergisk over for larotrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i VITRAKVI (angivet i punkt 6).

Prøver og kontroller

VITRAKVI kan øge mængden af leverenzymerne ALAT og ASAT og bilirubin i dit blod. Lægen vil tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere niveauet af ALAT, ASAT og bilirubin, og undersøge hvor godt din lever virker.

Brug af andre lægemidler sammen med VITRAKVI

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at nogle lægemidler kan påvirke den måde, VITRAKVI virker på, eller VITRAKVI kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Fortæl det især til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- lægemidler, der anvendes til at behandle svampe- eller bakterieinfektioner, kaldet itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle Cushings syndrom, kaldet ketoconazol
- lægemidler, der anvendes til at behandle HIV-infektion, kaldet atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldet nefazodon
- lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, kaldet phenytoin, carbamazepin, phenobarbital
- et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression, kaldet perikon
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose, kaldet rifampicin
- et lægemiddel, der anvendes til stærk smertelindring, kaldet alfentanil
- lægemidler, der anvendes til at forhindre organafstødning efter en organtransplantation, kaldet ciclosporin, sirolimus, tacrolimus
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle unormal hjerterytme, kaldet quinidin
- lægemidler, der anvendes til at behandle migræne, kaldet dihydroergotamin, ergotamin
- et lægemiddel, der anvendes til at behandle langvarige smerter, kaldet fentanyl
- et lægemiddel, der anvendes til at kontrollere ufrivillige bevægelser eller lyde, kaldet pimozid.
- et lægemiddel, der hjælper dig med at holde op med at ryge, som kaldes bupropion
- lægemidler, der sænker blodsukkeret, kaldet repaglinid, tolbutamid
- et lægemiddel, der er blodfortyndende, kaldet warfarin
- et lægemiddel, der anvendes til at mindske mængden af mavesyre, kaldet omeprazol
- et lægemiddel, der anvendes til at hjælpe med at kontrollere højt blodtryk, kaldet valsartan
- en gruppe af lægemidler, der anvendes til at hjælpe med at sænke kolesterol, kaldet statiner
- hormonelle lægemidler, der anvendes til prævention, se punkt ”prævention – for mænd og kvinder” nedenfor.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Brug af VITRAKVI sammen med mad og drikke

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager VITRAKVI. Dette skyldes, at det kan øge mængden af VITRAKVI i kroppen.

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Du bør ikke bruge VITRAKVI under graviditeten, da virkningen af VITRAKVI på det ufødte barn er ukendt.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, og i 3 dage efter den sidste dosis. Det er fordi det er ukendt, om VITRAKVI udskilles i brystmælken.

Prævention – for mænd og kvinder

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager VITRAKVI.

Hvis du kan blive gravid, skal din læge udføre en graviditetstest, før du starter behandlingen.

Du skal anvende en sikker præventionsmetode, mens du tager VITRAKVI, og i mindst én måned efter den sidste dosis, hvis

- du kan blive gravid. Hvis du bruger hormonel prævention, skal du også bruge en barrieremetode, f.eks et kondom.
- du har sex med en kvinde, der kan blive gravid.

Spørg lægen om den bedste præventionsmetode for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VITRAKVI kan få dig til at blive svimmel eller træt. Hvis dette sker, må du ikke cykle, føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

VITRAKVI indeholder:

- 2 mg **natriumbenzoat** pr. 1 ml.
- mindre end 1 mmol (eller 23 mg) **natrium** pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage VITRAKVI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal du tage?

Voksne (fra 18 år)

- Den anbefalede dosis af VITRAKVI er 100 mg (5 ml), to gange dagligt.
- Lægen vil gennemgå din dosis og ændre den efter behov.

Børn og unge

- Dit barns læge vil beregne den rette dosis for dit barn baseret på barnets højde og vægt.
- Den maksimale anbefalede dosis er 100 mg (5 ml) to gange dagligt.
- Dit barns læge vil gennemgå dosis og ændre den efter behov.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- VITRAKVI kan tages sammen med eller uden mad.
- Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du tager dette lægemiddel.
- Til dette lægemiddel har du brug for en flaskeadapter (28 mm diameter) og en sprøjte, der kan bruges til at give lægemidlet gennem munden. Brug en 1 ml sprøjte med inddelinger på 0,1 ml til doser mindre end 1 ml. Brug en 5 ml sprøjte med inddelinger på 0,2 ml til doser på 1 ml eller mere.
 - Tryk på flaskens låg og drej den mod uret for at åbne flasken.
 - Sæt flaskeadapteren på flaskehalsen, og sørg for, at den sidder godt fast.
 - Skub stemplet helt ind i sprøjten, og sæt dernæst sprøjten på adapterens åbning. Vend flasken på hovedet.
 - Fyld sprøjten med en lille mængde opløsning ved at trække stemplet ned, og tryk så stemplet op for at fjerne alle store bobler fra sprøjten.
 - Træk stemplet ned til mærkningen, som svarer til dosen i ml, som lægen har ordineret.
 - Vend flasken den rigtige vej op, og fjern sprøjten fra adapteren.
 - Placer sprøjten i munden, og lad den pege mod indersiden af kinden – det vil hjælpe dig med at sluge lægemidlet naturligt. Tryk langsomt stemplet ned.
 - Sæt låget på flasken og luk flasken grundigt - lad adapteren blive i flasken.

Hvis det er nødvendigt, kan VITRAKVI administreres gennem en næsesonde. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om anvisninger i at gøre dette.

Hvis du har taget for meget VITRAKVI

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller tag straks på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt en dosis af VITRAKVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, eller hvis du kaster op, efter du har taget dette lægemiddel. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage VITRAKVI

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, uden først at kontakte din læge. Det er vigtigt at tage VITRAKVI, så længe lægen beder dig om det.

Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet efter lægens ordination, skal du straks kontakte lægen. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal **straks fortælle det til lægen**, hvis du oplever nogle af de følgende **alvorlige bivirkninger**:

- svimmelhed (meget almindelig bivirkning, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), prikkende, følelsesløs fornemmelse eller en brændende fornemmelse i hænder og fødder, besvær med at gå normalt (almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Det kan være symptomer på **problemer med nervesystemet**.

Lægen kan beslutte sig for at sænke dosis, eller pause eller stoppe behandlingen.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- du kan se bleg ud og føle, at dit hjerte banker, hvilket kan være symptomer på et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- influenzalignende symptomer, herunder feber, hvilket kan være symptomer på et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni)
- kvalme eller opkastning
- diarré
- forstoppelse
- muskelsmerter (myalgi)
- træthedsfølelse
- forøget mængde leverenzymmer i blodprøver
- vægtøgning.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- du kan lettere få blå mærker eller bløde, hvilket kan være symptomer på et nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- ændret smagssans (dysgeusi)
- muskelsvaghed
- forøget mængde af ”basisk fosfatase” i blodprøver (meget almindeligt hos børn).

Ikke kendt (ikke kendt hvor ofte de forekommer):

- du kan opleve en kombination af træthed, smerter i den øverste højre side af maven, appetitløshed, kvalme, opkastning, gulfarvning af hud eller øjne, lettere få blå mærker eller bløde og mørk urin. De kan være symptomer på leverproblemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Når flasken er åbnet, skal du bruge lægemidlet inden for 10 dage efter åbning.
- Tag ikke lægemidlet, hvis flasken eller skruelåget på flasken ser beskadiget ud, eller det ser ud til at have lækket.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VITRAKVI indeholder:

Aktivt stof: larotrectinib.

Hver ml oral opløsning indeholder 20 mg larotrectinib (som sulfat).

Øvrige indholdsstoffer:

- Renset vand
- Hydroxypropylbetadex 0,69
- Sucralose (E 995)
- Natriumcitrat (E 331)
- Natriumbenzoat (E 211)
- Jordbærsmag
- Citronsyre (E 330)

Se ”VITRAKVI indeholder” i punkt 2 for yderligere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelse

VITRAKVI er en farveløs til gul eller orange eller rød eller brunlig oral opløsning.

Hver æske indeholder to børnesikrede glasflasker, hver indeholdende 50 ml oral opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.