

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 25 mg harde kapsler
VITRAKVI 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

VITRAKVI 25 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder larotreklinibulfat som tilsvarer 25 mg larotreklinib.

VITRAKVI 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder larotreklinibulfat som tilsvarer 100 mg larotreklinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

VITRAKVI 25 mg harde kapsler

Hvit, opak, hard gelatinkapsel, størrelse 2 (18 mm lang x 6 mm bred) med BAYER-korset og «LARO 25 mg» trykt i blått på hoveddelen av kapselen.

VITRAKVI 100 mg harde kapsler

Hvit, opak, hard gelatinkapsel, størrelse 0 (22 mm lang x 7 mm bred) med BAYER-korset og «LARO 100 mg» trykt i blått på hoveddelen av kapselen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

VITRAKVI, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med solide tumorer med et nevrotofisk tropomyosin-reseptorkinase (*NTRK*)-fusjonsgen

- som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og
- som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med VITRAKVI skal startes opp av leger med erfaring i administrering av kreftbehandling.

Tilstedeværelsen av et *NTRK*-fusjonsgen i en tumorprøve skal bekreftes med en validert test før behandling med VITRAKVI startes opp.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose hos voksne er 100 mg larotrektrinib to ganger daglig til sykdomsprogresjon eller til det forekommer uakseptabel toksisitet.

Pediatrik populasjon

Dosering hos pediatriske pasienter er basert på kroppsoverflate (BSA). Den anbefalte dosen hos pediatriske pasienter er 100 mg/m² larotrektrinib to ganger daglig med maksimalt 100 mg per dose til sykdomsprogresjon eller til det forekommer uakseptabel toksisitet.

Ved glemt dose

Pasienten skal ikke ta to doser samtidig som erstatning for en glemt dose. Pasienten skal ta neste dose til planlagt tid. Hvis pasienten kaster opp etter inntak av en dose, skal pasienten ikke ta en ny dose som erstatning for denne.

Dosejustering

Ved alle bivirkninger av grad 2 kan fortsatt dosering være riktig, men nøye overvåking anbefales for å sikre at toksisiteten ikke forverres. Pasienter med økninger i ALAT- og/eller ASAT-nivåer av grad 2 skal følges opp med evaluering av serielle laboratorieprøver hver til annen hver uke etter observasjon av toksisitet av grad 2, inntil det er fastslått om doseavbrudd eller -reduksjon er nødvendig.

Ved bivirkninger av grad 3 og 4:

- Behandling med VITRAKVI skal utsettes inntil bivirkningen forsvinner eller forbedres til baselinenivå eller grad 1. Gjenoppta behandlingen ved neste dosejustering hvis bedring inntreffer innen 4 uker.
- VITRAKVI skal seponeres permanent hvis en bivirkning ikke forsvinner innen 4 uker.

Anbefalte dosejusteringer for VITRAKVI ved bivirkninger er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for VITRAKVI ved bivirkninger

Dosejustering	Voksne og pediatriske pasienter med kroppsoverflate på minst 1,0 m²	Pediatriske pasienter med kroppsoverflate under 1,0 m²
Første	75 mg to ganger daglig	75 mg/m ² to ganger daglig
Andre	50 mg to ganger daglig	50 mg/m ² to ganger daglig
Tredje	100 mg én gang daglig	25 mg/m ² to ganger daglig ^a

^a Pediatriske pasienter som tar 25 mg/m² to ganger daglig skal fortsette med denne dosen selv om kroppsoverflaten blir større enn 1,0 m² under behandlingen. Maksimal dose skal være 25 mg to ganger daglig ved tredje dosejustering.

VITRAKVI skal seponeres permanent hos pasienter som ikke tolererer VITRAKVI etter tre dosejusteringer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales til eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen med VITRAKVI skal reduseres med 50 % hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) til alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering anbefales til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere

Hvis samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, skal VITRAKVI-dosen reduseres med 50 %. Etter at hemmeren har vært seponert i 3 til 5 halveringstider, skal VITRAKVI-dosen som ble benyttet før CYP3A4-hemmeren ble initiert, gjenopptas (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

VITRAKVI er til oral bruk.

VITRAKVI er tilgjengelig som en kapsel eller mikstur, oppløsning med tilsvarende oral biotilgjengelighet, og kan brukes om hverandre.

Pasienten skal rådes til å svelge kapselen hel med et glass vann. På grunn av den bitre smaken skal kapselen ikke åpnes, tygges eller knuses.

Kapslene kan tas med eller uten mat, men skal ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på ulike krefttyper

Nytten av VITRAKVI er vist i enarmede studier med en relativt liten gruppe pasienter med *NTRK*-fusjonsgenpositive tumorer. Positive effekter av VITRAKVI er vist med bakgrunn i total responsrate og responsvarighet for et begrenset antall tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskjellig avhengig av tumortype, og også av samtidige genetiske forandringer (se pkt. 5.1). Med bakgrunn i dette skal VITRAKVI derfor kun brukes hvis det ikke finnes andre behandlingsalternativer der klinisk nytte er vist, eller der slike behandlingsalternativer allerede er forsøkt (dvs. det finnes ingen tilfredsstillende behandlingsalternativer).

Nevrologiske reaksjoner

Nevrologiske reaksjoner, som omfattet svimmelhet, gangforstyrrelse og parestesi, ble rapportert hos pasienter som fikk larotrektinib (se pkt. 4.8). De fleste nevrologiske reaksjonene debuterte innen de første tre månedene av behandlingen. Det bør vurderes å utsette, redusere eller seponere dosering av VITRAKVI avhengig av alvorlighetsgraden og varigheten av disse symptomene (se pkt. 4.2).

Transaminaseforhøyelser

Økt ALAT og ASAT ble rapportert hos pasienter som fikk larotrektinib (se pkt. 4.8). De fleste økningene i ALAT og ASAT forekom i de 3 første månedene av behandlingen. Leverfunksjon, inkludert ALAT- og ASAT-vurderinger, skal kontrolleres før den første dosen administreres og månedlig i de 3 første månedene av behandlingen og deretter regelmessig under behandlingen. Testing skal skje hyppigere hos pasienter som utvikler transaminaseforhøyelser. Dosering med VITRAKVI skal utsettes eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden. Ved utsatt dosering skal VITRAKVI-dosen justeres når behandling gjenopptas (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med CYP3A4-/P-glykoprotein (P-gp)-induktorer

Unngå samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-/P-gp-induktorer sammen med VITRAKVI pga. risiko for redusert eksponering (se pkt. 4.5).

Prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon mens de tar VITRAKVI og i minst én måned etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.5 og 4.6).

Menn i fertil alder med en kvinnelig partner i fertil alder som ikke er gravid, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre midler på larotrektinib

Effekter av CYP3A-, P-gp- og BCRP-hemmere på larotrektinib

Larotrektinib er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) og brystkrefresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI med sterke CYP3A-hemmere, P-gp- og BCRP-hemmere (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol eller grapefrukt) kan øke plasmakonsentrasjonene av larotrektinib (se pkt. 4.2).

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og 200 mg itraconazol (en sterk CYP3A-hemmer og P-gp- og BCRP-hemmer) én gang daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 2,8 ganger og 4,3 ganger. Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og én enkeltdose på 600 mg rifampicin (en P-gp- og BCRP-hemmer) økte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 1,8 ganger og 1,7 ganger.

Effekt av CYP3A- og P-gp-induktorer på larotrektinib

Samtidig administrering av VITRAKVI sammen med sterke eller moderate induktorer av CYP3A og P-gp (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin eller johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonene av larotrektinib og skal unngås (se pkt. 4.4).

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og 600 mg rifampicin (en sterk CYP3A- og P-gp-induktor) to ganger daglig i 11 dager reduserte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 71 % og 81 %. Ingen kliniske data vedrørende effekt er tilgjengelige for moderate induktorer, men det forventes redusert eksponering av larotrektinib.

Effekter av larotrektinib på andre midler

Effekt av larotrektinib på CYP3A-substrater

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av VITRAKVI (100 mg to ganger daglig i 10 dager) økte C_{max} og AUC for oral midazolam 1,7 ganger sammenlignet med midazolam alene, noe som antyder at larotrektinib er en svak hemmer av CYP3A.

Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av CYP3A-substrater med smal terapeutisk bredde (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoizid, kinidin, sirolimus eller takrolimus) hos pasienter som tar VITRAKVI. Hvis samtidig bruk av disse CYP3A-substratene med smal terapeutisk bredde er nødvendig hos pasienter som tar VITRAKVI, kan det være nødvendig å redusere dosen av CYP3A-substratene på grunn av bivirkninger.

Effekt av larotrektinib på CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer at larotrektinib inducerer CYP2B6. Samtidig administrering av larotrektinib med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan redusere eksponeringen av disse.

Effekt av larotreklinib på andre transportsubstrater

In vitro-studier indikerer at larotreklinib er en hemmer av OATP1B1. Ingen kliniske studier har blitt utført for å undersøke interaksjoner med OATP1B1-substrater. Det kan derfor ikke utelukkes at samtidig administrering av larotreklinib med OATP1B1-substrater (f.eks. valsartan, statiner) kan øke eksponeringen av disse.

Effekt av larotreklinib på substrater for pregnan X-reseptor (PXR)-regulerte enzymer

In vitro-studier indikerer at larotreklinib er en svak induktor av PXR-regulerte enzymer (f.eks. CYP2C-familien og UGT). Samtidig administrering av larotreklinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19-substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan øke eksponeringen av disse.

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er per i dag ukjent om larotreklinib kan redusere effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler skal derfor rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Med bakgrunn i virkningsmekanismen kan ikke fosterskader utelukkes når larotreklinib administreres til en gravid kvinne. Kvinner i fertil alder skal ta en graviditetstest før behandling med VITRAKVI startes opp.

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen. Da det per i dag er ukjent om larotreklinib kan redusere effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler, rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.

Menn i fertil alder med en kvinnelig partner i fertil alder som ikke er gravid, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av larotreklinib hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av VITRAKVI under graviditet.

Amming

Det er ukjent om larotreklinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med VITRAKVI og i 3 dager etter inntak av den siste dosen.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på effekten av larotreklinib på fertilitet. Ingen relevante effekter på fertilitet ble observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VITRAKVI har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og fatigue er rapportert hos pasienter som får larotrektinib, hovedsakelig av grad 1 og 2 i de første tre månedene av behandlingen. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i denne perioden. Pasienter skal rådes til ikke å kjøre og bruke maskiner til de er rimelig sikre på at VITRAKVI-behandling ikke har negativ effekt på dem (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av VITRAKVI, etter synkende frekvens, var økt ALAT (32 %), fatigue (30 %), forstoppelse (29 %), økt ASAT (27 %), svimmelhet (26 %), oppkast (23 %), anemi (23 %) og kvalme (22 %).

De fleste bivirkningene var av grad 1 eller 2. Grad 4 var den høyeste rapporterte graden for bivirkningene redusert nøytrofittall (1 %), økt ALAT (1 %) og økt ASAT (< 1 %). Den høyest rapporterte graden var grad 3 for bivirkningene anemi, vektøkning, fatigue, svimmelhet, parestesi, muskelsvakheter, kvalme, myalgi, gangforstyrrelse, oppkast og redusert leukocytall. Alle de rapporterte grad 3-bivirkningene forekom hos færre enn 5 % av pasientene, med unntak av anemi (8 %).

VITRAKVI ble seponert permanent på grunn av behandlingsinduserte bivirkninger, uavhengig av årsak, hos 5 % av pasientene (ett tilfelle hver av økt ALAT, økt ASAT, adenokarsinom i gallegang, gangforstyrrelse, intestinal perforasjon, gulsott, progresjon av malign neoplasi, redusert nøytrofittall, obstruksjon i tynntarmen, ryggmargskompresjon og virusinfeksjon). De fleste bivirkningene som førte til dosereduksjon, oppsto i løpet av de tre første månedene med behandling.

Bivirkningstabell

Sikkerhet av VITRAKVI ble evaluert hos 196 pasienter med tropomyosin-reseptorkinase (TRK)-fusjonspositiv kreft i én av tre pågående kliniske studier, studiene 1, 2 («NAVIGATE»), og 3 («SCOUT»). Sikkerhetspopulasjonen besto av pasienter med en median alder på 37,5 år (område: 0,1, 84) der 37 % av pasientene var pediatriske pasienter. Median behandlingsvarighet for den totale sikkerhetspopulasjonen (n=196) var 9,3 måneder (område: 0,10, 51,6).

Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter (n=196) som ble behandlet med VITRAKVI, er angitt i tabell 2 og tabell 3.

Bivirkningene er klassifisert i henhold til organklasser.

Frekvensgruppene er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapport hos TRK-fusjonspositive kreftpasienter som ble behandlet med VITRAKVI ved anbefalt dose (total sikkerhetspopulasjon, n=196)

Organklassesystem	Frekvens	Alle grader	Grad 3 og 4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	
	Vanlige		Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) ^a
	Mindre vanlige		Redusert leukocytall (leukopeni)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet	
	Vanlige	Gangforstyrrelse Parestesi	Svimmelhet Parestesi
	Mindre vanlige		Gangforstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Forstoppelse Oppkast	
	Vanlige	Dysgeusi ^b	
	Mindre vanlige		Kvalme Oppkast
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi	
	Vanlige	Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	
	Vanlige		Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning)	
	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninaminotransferase (ALAT) ^a Økt aspartataminotransferase (ASAT) ^a Vektøkning (unormal vektøkning)

^a Bivirkninger av grad 4 ble rapportert

^b Bivirkningen dysgeusi inkluderer begrepene «dysgeusi» og «smaksforstyrrelse»

Tabell 3: Bivirkninger rapport hos TRK-fusjonspositive pediatrike kreftpasienter som ble behandlet med VITRAKVI ved anbefalt dose (n=73), alle grader

Organklasse-system	Frekvens	Spedbarn og småbarn (n=29) ^a	Barn (n=30) ^b	Ungdom (n=14) ^c	Pediatrike pasienter (n=73)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert nøytrofilitall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Anemi Redusert nøytrofilitall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Redusert nøytrofilitall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Anemi Redusert nøytrofilitall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige			Svimmelhet	
	Vanlige		Svimmelhet Parestesi Gangforstyrrelse	Parestesi	Svimmelhet Parestesi Gangforstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Forstoppelse Oppkast	Kvalme Forstoppelse Oppkast	Kvalme Oppkast	Kvalme Forstoppelse Oppkast
	Vanlige		Dysgeusi	Forstoppelse	Dysgeusi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige		Myalgi Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning) Økt alkalisk fosfatase i blodet
	Vanlige		Vektøkning (unormal vektøkning)	Vektøkning (unormal vektøkning)	

^a Spedbarn/småbarn (28 dager til 23 måneder): Det er rapportert to tilfeller med bivirkning grad 4 for redusert nøytrofilitall (nøytropeni). Bivirkninger grad 3 inkluderte syv tilfeller av redusert nøytrofilitall (nøytropeni), tre tilfeller av anemi, tre tilfeller av vektøkning (unormal vektøkning), og ett tilfelle hver av økt ALAT og oppkast.

^b Barn (2 til 11 år): Ingen bivirkninger av grad 4 er rapportert. Det er rapportert tre tilfeller av bivirkning grad 3 av redusert nøytrofilitall (nøytropeni), og ett tilfelle hver av parestesi og myalgi.

^c Ungdom (12 til <18 år): Ingen bivirkninger av grad 3 og 4 er rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologiske reaksjoner

Grad 3 var den høyeste graden av nevrologiske reaksjoner som var registrert i databasen for total sikkerhet (n=196). Dette ble observert hos fem (3 %) pasienter, og omfattet svimmelhet (to pasienter, 1 %), parestesi (to pasienter, 1 %) og gangforstyrrelse (én pasient, <1 %). Den totale forekomsten var 26 % for svimmelhet, 8 % for parestesi og 4 % for gangforstyrrelse. Nevrologiske reaksjoner som førte til dosejustering omfattet svimmelhet (2 %), parestesi (1 %) og gangforstyrrelse (<1 %). Én pasient seponerte behandlingen permanent på grunn av gangforstyrrelse av grad 3. I alle tilfeller, unntatt ett, der pasientene fikk påvist anti-tumoraktivitet som krevde dosereduksjon, kunne doseringen fortsette med en redusert dose og/eller plan (se pkt. 4.4).

Transaminaseforhøyelser

Økt ALAT-nivå av grad 4 hos 2 pasienter (1 %) og økt ASAT-nivå av grad 4 hos 1 pasient (<1 %) var den høyeste graden av transaminaseforhøyelse som ble registrert i databasen for total sikkerhet (n=196). Økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 3 ble observert hos henholdsvis 4 (2 %) og 2 (1 %) pasienter. De fleste tilfellene av forhøyelse av grad 3 var forbigående og oppsto i første eller andre måned av behandlingen og ble redusert til grad 1 innen 3.-4. måned. Økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 2 ble observert hos henholdsvis 10 (5 %) og 8 (4 %) pasienter, og økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 1 ble observert hos henholdsvis 47 (24 %) og 41 (21 %) pasienter. Økt ALAT- og ASAT-nivå som førte til dosejustering, forekom hos henholdsvis 10 (5 %) og 8 (4 %) av pasientene (se pkt. 4.4). Ingen pasienter måtte seponere behandlingen permanent på grunn av økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 3–4.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Av 196 pasienter som ble behandlet med VITRAKVI var 73 (37 %) av pasientene i alderen fra 28 dager til 18 år. Av disse 73 pasientene var 40 % 28 dager til <2 år (n=29), 41 % var 2 år til <12 år (n=30) og 19 % var 12 år til <18 år (n=14). Sikkerhetsprofilen hos den pediatrike populasjonen (<18 år) samsvarte med type bivirkninger som ble observert hos den voksne populasjonen. De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2 (se tabell 3) og bedring forekom uten at VITRAKVI-dosen ble justert eller seponert. Bivirkningene oppkast (38 % kontra 15 % hos voksne), redusert leukocytall (16 % kontra 11 % hos voksne), redusert nøytrofittall (27 % kontra 7 % hos voksne) og økt alkalisk fosfatase i blodet (12 % kontra 4 % hos voksne) var hyppigere hos pediatrike pasienter sammenlignet med voksne.

Eldre

Av 196 pasienter i den totale sikkerhetspopulasjonen som fikk VITRAKVI, var 35 (18 %) pasienter 65 år eller eldre, og 10 (5 %) pasienter var 75 år eller eldre. Sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter (≥65 år) samsvarte med den som er sett hos yngre pasienter. Bivirkningen gangforstyrrelse (11 % kontra 5 % hos alle voksne) oppstod hyppigere hos pasienter som var 65 år eller eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av VITRAKVI. Symptomer på overdosering er ikke fastslått. Ved tilfeller av overdosering skal legen følge generelle støttetiltak og gi symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE53

Virkningsmekanisme

Larotrektnib er en adenosintrifosfat (ATP) -kompetitiv og selektiv tropomyosinreseptorkinase (TRK)-hemmer som ble designet for å unngå aktivitet med kinaser som ikke er målet («off-target»). Målet til larotrektnib er proteiner i TRK-familien, inkludert TRKA, TRKB og TRKC som kodes av henholdsvis *NTRK1*-, *NTRK2*- og *NTRK3*-genet. Et bredt spekter av analyser med rensede enzymer hemmet larotrektnib TRKA, TRKB og TRKC med IC₅₀-verdier på mellom 5-11 nM. Den eneste andre kinaseaktiviteten forekom ved konsentrasjoner som var 100 ganger høyere. I *in vitro*- og *in vivo*-tumormodeller viste larotrektnib anti-tumoraktivitet i celler med konstitutiv aktivering av TRK-proteiner noe som er et resultat av genfusjoner, delesjon av et proteinregulerende domene, eller i celler med overekspressjon av TRK-protein.

In-frame genfusjoner, som er et resultat av kromosomale endringer i genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* hos mennesker, fører til dannelse av onkogene TRK-fusjonsproteiner. Disse nye, kimære, onkogene proteinene uttrykkes på en avvikende måte og fremmer konstitutiv kinaseaktivitet som aktiverer nedstrøms cellesignalveier som er involvert i celleproliferasjon og -overlevelse, og som fører til TRK-fusjonspositiv kreft.

Det er observert ervervede resistensmutasjoner etter progresjon med TRK-hemmere. Larotrektnib hadde minimal aktivitet i cellelinjer med punktmutasjoner i TRKA-kinasedomenet, inkludert den klinisk identifiserte ervervede resistensmutasjonen G595R. Punktmutasjoner i TRKC-kinasedomenet med klinisk identifisert ervervet resistens mot larotrektnib inkluderer G623R, G696A og F617L.

De molekylære årsakene til primær resistens for larotrektnib er ikke kjent. Det er derfor ukjent om nærvær av en onkogen driver, i tillegg til en *NTRK*-genfusjon, påvirker effekten av TRK-hemming. Målt påvirkning som enhver samtidig genomisk endring har på larotrektnibs effekt er vist nedenfor (se klinisk effekt).

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

Hos 36 friske, voksne forsøkspersoner som fikk enkeltdoser fra 100 mg til 900 mg, forlenget ikke VITRAKVI QT-intervallet i klinisk relevant grad.

Dosen med 200 mg ga en maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) tilsvarende den som ble observert med larotrektnib 100 mg to ganger daglig ved steady state. En forkortelse av QTcF-tid ble observert med VITRAKVI-dosering, med en gjennomsnittlig maksimal effekt 3 til 24 timer etter C_{max}, med en gjennomsnittlig geometrisk reduksjon i QTcF-tid fra baseline på -13,2 msec (område -10 til -15,6 msec). Klinisk relevans av dette funnet er ikke fastslått.

Klinisk effekt

Oversikt over studier

Effekten og sikkerheten av VITRAKVI ble undersøkt i tre åpne, érnarmede kliniske multisenterstudier med voksne og pediatrike kreftpasienter (tabell 4). Studiene pågår fortsatt.

Pasienter med og uten dokumentert *NTRK*-fusjonsgen fikk delta i studie 1 og studie 3 («SCOUT»). Pasienter som ble inkludert i studie 2 («NAVIGATE») måtte ha TRK-fusjonspositiv kreft. Det samlede primære analysesettet for effekt omfattet 164 pasienter med TRK-fusjonspositiv kreft som var inkludert på tvers av de tre studiene, som hadde målbar sykdom vurdert i henhold til RECIST v 1.1, en primærtumor som ikke var relatert til sentralnervesystemet (CNS) og som hadde fått minst én dose med larotrektnib per juli 2019. Disse pasientene hadde tidligere mottatt standardbehandling i henhold

til tumortype og sykdomsstadium, eller hadde, etter utprøverens skjønn, behov for radikal kirurgi (f.eks. amputasjon av ekstremitet, ansiktsreseksjon eller inngrep som ville forårsake lammelse), eller ville sannsynligvis ikke tåle eller ha klinisk nytte av tilgjengelig standardbehandling med sin avanserte sykdom. De viktigste effektresultatene var total responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR), vurdert av en blindet, uavhengig komité (BIRC).

I tillegg ble 24 pasienter med primære CNS-tumorer og målbar sykdom ved baseline behandlet i studie 2 («NAVIGATE») og i studie 3 («SCOUT»). Alle pasienter med primære CNS-tumorer hadde fått tidligere kreftbehandling (kirurgi, strålebehandling og/eller tidligere systemisk behandling). Tumorresponsene ble vurdert av utprøveren ved bruk av RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifisering av *NTRK*-fusjonsgener ble utført ved hjelp av molekylære testmetoder: neste generasjons sekvensering (NGS) brukt hos 166 pasienter, revers transkriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) brukt hos 9 pasienter, fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) brukt hos 12 pasienter og NanoString brukt hos 1 pasient, som ble rutinemessig utført ved sertifiserte laboratorier.

Tabell 4: Kliniske studier som bidrar til effektanalyser ved solide og primære CNS-tumorer

Studienavn, design og pasientpopulasjon	Dose og legemiddelform	Tumortyper inkludert i effektanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 • Fase 1, åpen, doseeskalerings- og ekspansjonsstudie. Ekspansjonsfase krevde tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen • Voksne pasienter (≥ 18 år) med avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen	Doser opptil 200 mg én eller to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Tyreoidea (n=4) Spyttkjertel (n=3) GIST (n=2) ^a Bløtvevssarkom (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Ukjent primærkreft (n=1)	13
Studie 2 «NAVIGATE» NCT02576431 • Fase 2 multinasjonal, åpen tumorstudie med «basket»-design • Voksne og pediatriske pasienter ≥ 12 år med avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen	100 mg to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Tyreoidea (n=23) ^b Spyttkjertel (n=18) Bløtvevssarkom (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Kolorektal (n=8) Primær CNS (n=7) Melanom (n=6) Bryst, uten sekresjon (n=3) Bryst, med sekresjon (n=2) GIST (n=2) ^a Biliær (n=2) Bukspyttkjertel (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Blindtarm (n=1) Bensarkom (n=1) Hepatisk ^e (n=1) Prostata (n=1)	105
Studie 3 «SCOUT» NCT02637687 • Fase 1/2 multinasjonal, åpen doseeskalerings- og ekspansjonsstudie. Fase 2 ekspansjonskohort krevde avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen, inkludert lokalavansert infantil fibrosarkom • Pediatriske pasienter ≥ 1 måned til 21 år med avansert kreft eller med primære CNS-tumorer	Doser opptil 100 mg/m ² to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Infantilt fibrosarkom (n=32) Bløtvevssarkom (n=18) Primær CNS (n=17) Bensarkom (n=1) Medfødt mesoblastisk nefrom (n=1) Melanom (n=1)	70
Totalt antall pasienter (n) [*]			188

^{*} består av 164 pasienter som fikk tumorresponsvurdering av en uavhengig komité (IRC) og 24 pasienter med primære CNS-tumorer (inkl. astrocytom, glioblastom, gliom, glionevrontale tumorer, nevronale og blandede nevronale-gliale tumorer og primitiv neuroektodermal tumor) som fikk tumorresponsvurdering av utprøver

^a GIST: gastrointestinal stromal tumor

^b hjernemetastaser observert hos 6 pasienter med NSCLC, 4 med tyreoideakreft, 2 med melanom, 1 med SCLC og 1 pasient med brystkreft (uten sekresjon)

^c NSCLC: ikke-småcellet lungekreft

^d SCLC: småcellet lungekreft

^e hepatocellulært karsinom

Baselinekarakteristikk for de samlede 164 pasientene med solide tumorer med et *NTRK*-fusjonsgen var som følger: median alder 42 år (område 0,1–84 år); 34 % <18 år og 66 % ≥ 18 år; 77 % hvite og 49 % menn; og ECOG funksjonsstatus (PS) 0-1 (86 %), 2 (12 %) eller 3 (2 %). Nittifire prosent av

pasientene hadde fått tidligere behandling for sin kreftsykdom, i form av kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Av disse hadde 77 % fått tidligere systemisk behandling med en median på 1 tidligere systemisk behandlingsregime. Tjueto prosent av alle pasientene hadde ikke fått tidligere systemisk behandling. Hos disse 164 pasientene var de vanligste tumortypene bløtvevssarkom (22 %), infantilt fibrosarkom (20 %), tyreoidakreft (16 %), spyttkjerteltumor (13 %) og lungekreft (8 %). Baselinekarakteristikk for de 24 pasientene med primære CNS-tumorer med et *NTRK*-fusjonsgen vurdert av utprøveren, var som følger: median alder 8 år (område 1,3-79 år); 20 pasienter <18 år og 4 pasienter ≥18 år; 19 pasienter var hvite og 11 pasienter var menn; og ECOG PS 0-1 (22 pasienter) eller 2 (1 pasient). Alle pasientene hadde fått tidligere behandling for sin kreftsykdom, i form av kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Det var en median på 1 tidligere mottatt systemisk behandlingsregime.

Effektresultater

De samlede effektresultatene for total responsrate, varighet og tid til første respons, i den primære populasjonsanalysen (n=164) sammen med post-hoc tillegg av primære CNS-tumorer (n=24) som gir en samlet populasjon (n=188), er angitt i tabell 5 og tabell 6.

Tabell 5: Samlede effektresultater med solide tumorer inkludert og uten primære CNS-tumorer

Effektparameter	Analyse av solide tumorer uten primære CNS-tumorer (n=164) ^a	Analyse av solide tumorer inkludert primære CNS-tumorer (n=188) ^{a, b}
Total responsrate (ORR) % (n) [95 % KI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Fullstendig respons (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Patologisk fullstendig respons ^c	5 % (8)	4 % (8)
Delvis respons (PR)	49 % (80)	44 % (83) ^d
Tid til første respons (median, måneder) [område]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Varighet av respons (median, måneder) [område] % med varighet ≥12 måneder % med varighet ≥24 måneder	NR [0,0+, 50,6+] 76 % 67 %	NR [0,0+, 50,6+] 74 % 65 %

NR: ikke nådd

+ betyr pågående

^a Analyse utført av uavhengig komité ved bruk av RECIST v1.1 for solide tumorer unntatt primære CNS-tumorer (164 pasienter).

^b Vurderes av utprøver ved bruk av enten RANO eller RECIST v1.1-kriterier for primære CNS-tumorer (24 pasienter).

^c En patologisk CR var en CR oppnådd av pasienter som ble behandlet med larotrektinib og deretter fikk utført kirurgisk reseksjon uten levedyktige tumorceller og med negative marginer ved postkirurgisk patologisk evaluering. Den prekirurgiske beste responsen for disse pasientene ble reklassifisert som patologisk CR etter kirurgi i henhold til RECIST v.1.1.

^d Ytterligere 1 % (2 pasienter med primære CNS-tumorer) hadde delvise responser som avventer bekreftelse.

Tabell 6: Total responsrate og -varighet i henhold til tumortype

Tumortype	Pasienter (n=188)	ORR		DOR		
		%	95 % KI	Måneder		Område (måneder)
				≥12	≥24	
Bløtvevssarkom ^a	36	81 %	64 %, 92 %	69 %	69 %	0,0+, 50,6+
Infantilt fibrosarkom ^a	32	97 %	84 %, 100 %	72 %	63 %	1,6+, 28,6+
Tyreoidea ^a	27	56 %	35 %, 75 %	93 %	58 %	3,7+, 32,9
Primær CNS ^b	24	21 %	7 %, 42 %	NR	NR	1,7+, 10,1+
Spyttkjertel ^a	21	86 %	64 %, 97 %	94 %	87 %	1,9+, 44,7+
Lunge ^a	13	77 %	46 %, 95 %	62 %	62 %	3,7, 36,8+
Kolon ^a	8	38 %	9 %, 76 %	50 %	NR	5,4+, 20,7+
Melanom ^a	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+, 23,2+
Bryst ^{a, c}	5	60 %	15 %, 95 %	NR	NR	5,6+, 9,2+
Gastrointestinal stromal tumor ^a	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5, 31,1+
Bensarkom ^a	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarsinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pancreas ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Medfødt mesoblastisk nefrom ^a	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	NR	20,8+
Ukjent primærkreft	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Blindtarm ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Hepatisk	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: = duration of response (responsvarighet)

NA: = not applicable (ikke relevant grunnet lite antall eller mangel på respons)

NE: = not evaluable (ikke evaluerbar)

NR: = not reached (ikke nådd)

PD: = progressive disease (progressiv sykdom)

SD: = stable disease (stabil sykdom)

+ angir pågående respons

^a Analyse utført av uavhengig komité ved bruk av RECIST v1.1

^b pasienter med primære CNS-tumorer ble evaluert av utprøver ved bruk av enten RANO eller RECIST v1.1-kriterier

^c med 3 pasienter uten sekresjon (1 fullstendig, 1 delvis respons og 1 progressiv sykdom) og 2 pasienter som har brystkreft med sekresjon (1 delvis respons og 1 med stabil sykdom)

Da TRK-fusjonspositiv kreft er sjelden, er pasientene i studien fulgt på tvers av flere ulike tumortyper med et begrenset antall pasienter for enkelte av tumortypene. Dette gir en usikkerhet i estimering av ORR per tumortype. ORR for hele populasjonen vil derfor kanskje ikke reflektere forventet respons for en spesifikk tumortype.

Hos den voksne undergruppen (n=109) var ORR 63 %. Hos den pediatrike undergruppen (n=55) var ORR 91 %.

Omfattende molekylær karakterisering ble utført hos 165 pasienter før behandling med larotrektinib. Hos 79 av pasientene med andre endringer i genomet i tillegg til *NTRK*-genfusjon var ORR 58 % og hos 86 av pasientene uten andre endringer i genomet var ORR 74 %.

Samlet primært analysesett

Samlet primært analysesett besto av 164 pasienter og inkluderte ikke primære CNS-tumorer. Median tid i behandling før sykdomsprogresjon var 14,7 måneder (område: 0,10 til 51,6 måneder) basert på data cut-off juli 2019. Førtifire prosent av pasientene hadde fått VITRAKVI i 12 måneder eller mer,

og 21 % hadde fått VITRAKVI i 24 måneder eller mer med pågående oppfølging på analysetidspunktet.

På analysetidspunktet var median responsvarighet ikke nådd. Det ble estimert at 76 % [95 % KI: 67, 85] av responsen varte i 12 måneder eller mer og 67 % [95 % KI: 55, 78] av responsen varte i 24 måneder eller mer. Nitti prosent (90 %) [95 % KI: 85, 95] av pasientene som ble behandlet, var i live ett år etter behandlingsstart og 82 % [95 % KI: 75, 90] etter to år, med median for total overlevelse ennå ikke nådd. Median progresjonsfri overlevelse var 33,4 måneder ved analysetidspunktet, med en progresjonsfri overlevelse på 66 % [95 % KI: 58, 74] etter 1 år og 58 % [95 % KI: 48, 67] etter 2 år.

Median endring i tumorstørrelse i samlet primært analysesett viste en reduksjon på 68 %.

Pasienter med primære CNS-tumorer

Ved tidspunktet for data cut-off ble det blant de 24 pasientene med primære CNS-tumorer observert bekreftet respons hos 5 pasienter (21 %), hvor 2 av de 24 pasientene (8 %) hadde komplett respons og 3 pasienter (12,5 %) hadde delvis respons. Hos ytterligere 2 pasienter (8 %) ble det observert en delvis respons som ennå ikke er bekreftet. Ytterligere 15 pasienter (63 %) hadde stabil sykdom. To pasienter (8 %) hadde progressiv sykdom. Ved tidspunktet for data cut-off varierte behandlingstiden fra 1,2 til 21,4 måneder og pågikk hos 15 av 24 pasienter, hvor én av disse pasientene får behandling etter sykdomsprogresjon.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos kreftpasienter som fikk VITRAKVI-kapsler, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av larotreklinib nådd ca. 1 time etter dosering. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3 timer og steady-state oppnås innen 8 dager med en systemisk akkumulering på 1,6 ganger. Ved anbefalt dose på 100 mg tatt to ganger daglig var steady-state aritmetisk gjennomsnitt (\pm standardavvik) C_{max} og daglig AUC hos voksne henholdsvis 914 ± 445 ng/ml og 5410 ± 3813 ng*time/ml. *In vitro*-studier indikerer at larotreklinib ikke er et substrat for verken OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier indikerer at larotreklinib ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner, og det er usannsynlig at det vil påvirke clearance av substrater av disse CYP-ene.

In vitro-studier indikerer at larotreklinib ikke hemmer transportørene BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner og det er usannsynlig at det vil påvirke clearance av substratene til disse transportørene.

Absorpsjon

VITRAKVI er tilgjengelig som en kapsel og mikstur, oppløsning.

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for larotreklinib var 34 % (område: 32 % til 37 %) etter en enkelt oral dose på 100 mg. Hos friske, voksne forsøkspersoner var AUC til larotreklinib for legemiddelformen mikstur tilsvarende som for kapselen, med 36 % høyere C_{max} for miksturen. Larotreklinibs C_{max} ble redusert med ca. 35 %, og det var ingen effekt på AUC hos friske forsøkspersoner som fikk administrert VITRAKVI etter et fett- og kaloririkt måltid sammenlignet med C_{max} og AUC etter faste over natten.

Effekt av midler som øker gastrisk pH på larotrektinib

Larotrektinib har pH-avhengig oppløselighet. *In vitro*-studier viser at i væskevolumer som er relevante for gastrointestinalkanalen, er larotrektinib fullstendig oppløselig i hele pH-området i gastrointestinalkanalen. Det er derfor usannsynlig at larotrektinib påvirkes av pH-modifiserende midler.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for larotrektinib hos friske, voksne forsøkspersoner var 48 liter etter intravenøs administrering av en i.v.-mikrotracer sammen med en oral dose på 100 mg. Larotrektinibs binding til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 % og var uavhengig av legemiddelkonsentrasjon. Blod-til-plasma-konsentrasjonsforholdet var ca. 0,9.

Biotransformasjon

Larotrektinib ble hovedsakelig metabolisert av CYP3A4/5 *in vitro*. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg radioaktivt merket larotrektinib til friske, voksne forsøkspersoner var de viktigste sirkulerende radioaktive legemiddelkomponentene uendret larotrektinib (19 %) og et O-glukuronid som dannes etter tap av hydroksypyrrolidin-ureadelen (26 %).

Eliminasjon

Halveringstiden til larotrektinib i plasma hos kreftpasienter som ble gitt 100 mg VITRAKVI to ganger daglig, var ca. 3 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL) for larotrektinib var ca. 34 liter/time etter intravenøs administrering av en i.v.-mikrotracer sammen med en oral dose med VITRAKVI på 100 mg.

Utskillelse

Etter oral administrering av 100 mg radioaktivt merket larotrektinib til friske, voksne forsøkspersoner ble 58 % av den administrerte radioaktiviteten funnet i feces og 39 % ble funnet i urin. Når en i.v. mikromerket dose ble gitt sammen med en oral dose larotrektinib på 100 mg, ble 35 % av den administrerte radioaktiviteten funnet i feces og 53 % ble funnet i urin. Fraksjonen som ble utskilt som uendret legemiddel i urin var 29 % etter en i.v. mikromerket dose, noe som indikerer at direkte renal utskillelse utgjorde 29 % av total clearance.

Linearitet/ikke-linearitet

Arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for larotrektinib etter en enkeltdose hos friske, voksne forsøkspersoner var doseproporsjonal opptil 400 mg og noe større enn proporsjonal ved doser på 600 til 900 mg.

Spesielle populasjoner

Pediatrike pasienter

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var eksponering (C_{max} og AUC) hos pediatrike pasienter (i alderen 1 måned til <3 måneder) ved den anbefalte dosen på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to ganger daglig tre ganger høyere enn hos voksne (≥ 18 år) som ble gitt en dose på 100 mg to ganger daglig. Ved anbefalt dose er C_{max} hos pediatrike pasienter (i alderen ≥ 3 måneder til <12 år) høyere enn hos voksne, men AUC er tilsvarende som hos voksne. For pediatrike pasienter som er eldre enn 12 år gir anbefalt dose sannsynligvis tilsvarende C_{max} og AUC som observeres hos voksne. Det er begrensede data med hensyn på eksponering hos små barn (1 måned til <6 år) ved anbefalt dose (n=33).

Eldre

Det er begrensede data hos eldre. Farmakokinetiske data er kun tilgjengelig for 2 pasienter over 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en farmakokinetisk studie av forsøkspersoner med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon og av friske, voksne forsøkspersoner i kontrollgruppen med normal leverfunksjon tilpasset etter alder, kroppsmasseindeks og kjønn. Alle forsøkspersoner fikk en enkeltdose med larotrektinib på 100 mg. En økning i larotrektinib AUC_{0-inf} ble observert hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon på henholdsvis 1,3, 2 og 3,2 ganger kontra de med normal leverfunksjon. Det ble observert at C_{max} økte noe med henholdsvis 1,1, 1,1 og 1,5 ganger.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det ble utført en farmakokinetisk studie av forsøkspersoner med nyresykdom i sluttstadiet som krevde dialyse, og av friske, voksne forsøkspersoner i kontrollgruppen med normal nyrefunksjon tilpasset etter alder, kroppsmasseindeks og kjønn. Alle forsøkspersoner fikk en enkeltdose med 100 mg larotrektinib. Det ble observert en økning i C_{max} og AUC_{0-inf} for larotrektinib på henholdsvis 1,25 og 1,46 ganger hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon kontra de med normal nyrefunksjon.

Andre spesielle populasjoner

Kjønn synes ikke å ha en klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til larotrektinib. Det fantes ikke tilstrekkelige data for å undersøke en potensiell påvirkning av etnisitet på den systemiske eksponeringen av larotrektinib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Systemisk toksisitet ble vurdert i studier med daglig oral administrering i opptil 3 måneder hos rotte og ape. Dosebegrensende hudlesjoner ble bare sett hos rotte, og var hovedsakelig ansvarlig for mortalitet og morbiditet. Hudlesjoner ble ikke sett hos ape.

Kliniske tegn på gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende hos ape. Hos rotte ble alvorlig toksisitet (STD10) observert ved doser som tilsvarte 1 til 2 ganger human AUC ved anbefalt klinisk dose. Ingen relevant systemisk toksisitet ble observert hos ape ved dosene som tilsvarende >10 ganger human AUC ved anbefalt klinisk dose.

Embryotoksitet/teratogenitet

Larotrektinib var ikke teratogent og embryotoksisk ved daglige maternotoksiske doser i organogeneseperioden hos drektige rotter og kaniner, dvs. tilsvarende 32 ganger (rotte) og 16 ganger (kanin) human AUC ved anbefalt klinisk dose. Larotrektinib krysser placenta hos begge arter.

Reproduksjonstoksitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med larotrektinib. I 3 måneder lange toksisitetsstudier hadde larotrektinib ingen histologisk effekt på reproduksjonsorganene til hannrotte og -ape ved de høyeste testdosene som tilsvarte ca. 7 ganger (hannrotte) og 10 ganger (hannape) human AUC ved anbefalt klinisk dose. I tillegg hadde larotrektinib ingen effekt på spermatogenese hos rotte.

I en 1 måned lang studie med gjentatt dosering til rotte ble det observert færre corpora lutea, økt forekomst av anøstrus og redusert livmorvekt med uterusatrofi, og disse effektene var reversible. Det ble ikke sett noen effekter på reproduksjonsorganene til hunnrotte og -ape i de 3 måneder lange toksisitetsstudiene av rotte og ape ved doser som tilsvarte ca. 3 ganger (hunntrotte) og 17 ganger (hunntape) human AUC ved anbefalt klinisk dose.

Larotrektinib ble administrert til juvenil rotte fra postnatal dag (PND) 7 til 70. Mortalitet før avvenning (før PND 21) ble observert ved høydosenivået som tilsvarte 2,5 til 4 ganger AUC ved anbefalt dose. Effekter på vekst og nervesystemet ble sett ved 0,5 til 4 ganger AUC ved anbefalt dose. Vektøkning var redusert hos hann- og hunnvalper før avvenning, med økning etter avvenning hos hunner ved eksponeringslutt, mens redusert vektøkning ble også sett hos hanner etter avvenning, men uten restitusjon. Vekstreduksjon hos hanner ble forbundet med forsinket utvikling. Effekter på

nervesystemet (f.eks. endret funksjonalitet på bakben og, sannsynligvis, økt lukking av øyelokk) viste delvis restitusjon. En nedgang i drektighetsrater ble også rapportert til tross for normal paring ved høydosenivået.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med larotrektinib.

Larotrektinib var ikke mutagent i analyser for bakteriell revers mutasjon (Ames) og i *in vitro* analyser av mutagenese hos pattedyr. Larotrektinib var negativ i *in vivo*-mikronukleustesten på mus med maksimal tolerert dose på 500 mg/kg.

Sikkerhetsfarmakologi

Sikkerhetsfarmakologien til larotrektinib ble evaluert i flere *in vitro*- og *in vivo*-studier som vurderte effektene på det kardiovaskulære systemet, CNS-systemet, respirasjonssystemet og det gastrointestinale systemet i forskjellige arter. Telemetriovervåking viste ingen bivirkninger av larotrektinib på hemodynamiske parametere og EKG-intervaller hos ape ved eksponeringer (C_{max}) som var ca. 6 ganger de terapeutiske dosene for mennesker. Larotrektinib ga ingen nevrologiske effekter/funn hos voksne dyr (rotte, mus, cynomolgusaper) ved eksponeringer (C_{max}) som var minst 7 ganger høyere enn human eksponering. Larotrektinib hadde ingen effekt på respirasjonsfunksjonen til rotte ved eksponeringer (C_{max}) som var minst 8 ganger den terapeutiske eksponeringen for mennesker. Hos rotte akselererte larotrektinib intestinal passasjetid og økte gastrisk sekresjon og surhetsgrad.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Trykkfarge

Skjellakk

Indigokarmin aluminiumlakk (E 132)

Titandioksid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av høytetthets polyetylen (HDPE) med barnesikret lokk i polypropylen (PP) med et varmekselet lag av polyetylen (PE).

Hver eske inneholder én boks med 56 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 20 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med mikstur, oppløsning inneholder larotrektinibulfat som tilsvarer 20 mg larotrektinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml med mikstur, oppløsning inneholder 295 mg sukrose, 22 mg sorbitol, 1,2 mg propylenglykol og 0,2 mg metylparahydroksibenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar gul til oransje oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

VITRAKVI, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (*NTRK*)-fusjonsgen

- som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og
- som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med VITRAKVI skal startes opp av leger med erfaring i administrering av kreftbehandling.

Tilstedeværelsen av et *NTRK*-fusjonsgen i en tumorprøve skal bekreftes med en validert test før behandling med VITRAKVI startes opp.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose hos voksne er 100 mg larotrektinib to ganger daglig til sykdomsprogresjon eller til det forekommer uakseptabel toksisitet.

Pediatrisk populasjon

Dosering hos pediatriske pasienter er basert på kroppsoverflate (BSA). Den anbefalte dosen hos pediatriske pasienter er 100 mg/m² larotrektinib to ganger daglig med maksimalt 100 mg per dose til sykdomsprogresjon eller til det forekommer uakseptabel toksisitet.

Ved glemt dose

Pasienten skal ikke ta to doser samtidig som erstatning for en glemt dose. Pasienten skal ta neste dose til planlagt tid. Hvis pasienten kaster opp etter inntak av en dose, skal pasienten ikke ta en ny dose som erstatning for denne.

Dosejustering

Ved alle bivirkninger av grad 2 kan fortsatt dosering være riktig, men nøye overvåking anbefales for å sikre at toksisiteten ikke forverres. Pasienter med økninger i ALAT- og/eller ASAT-nivåer av grad 2 skal følges opp med evaluering av serielle laboratorieprøver hver til annen hver uke etter observasjon av toksisitet av grad 2, inntil det er fastslått om doseavbrudd eller -reduksjon er nødvendig.

Ved bivirkninger av grad 3 og 4:

- Behandling med VITRAKVI skal utsettes inntil bivirkningen forsvinner eller forbedres til baselinenivå eller grad 1. Gjenoppta behandlingen ved neste dosejustering hvis bedring inntreffer innen 4 uker.
- VITRAKVI skal seponeres permanent hvis en bivirkning ikke forsvinner innen 4 uker.

Anbefalte dosejusteringer for VITRAKVI ved bivirkninger er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for VITRAKVI ved bivirkninger

Dosejustering	Voksne og pediatriske pasienter med kroppsoverflate på minst 1,0 m²	Pediatriske pasienter med kroppsoverflate under 1,0 m²
Første	75 mg to ganger daglig	75 mg/m ² to ganger daglig
Andre	50 mg to ganger daglig	50 mg/m ² to ganger daglig
Tredje	100 mg én gang daglig	25 mg/m ² to ganger daglig ^a

^a Pediatriske pasienter som tar 25 mg/m² to ganger daglig skal fortsette med denne dosen selv om kroppsoverflaten blir større enn 1,0 m² under behandlingen. Maksimal dose skal være 25 mg to ganger daglig ved tredje dosejustering.

VITRAKVI skal seponeres permanent hos pasienter som ikke tolererer VITRAKVI etter tre dosejusteringer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales til eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen med VITRAKVI skal reduseres med 50 % hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) til alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering anbefales til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere

Hvis samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, skal VITRAKVI-dosen reduseres med 50 %. Etter at hemmeren har vært seponert i 3 til 5 halveringstider, skal VITRAKVI-dosen som ble benyttet før CYP3A4-hemmeren ble initiert, gjenopptas (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

VITRAKVI er til oral bruk.

VITRAKVI er tilgjengelig som en kapsel eller mikstur, oppløsning med tilsvarende oral biotilgjengelighet, og kan brukes om hverandre.

Miksturen skal administreres gjennom munnen med bruk av en målesprøyte med et volum på 1 ml eller 5 ml, eller enteralt via nasogastrisk ernæringssonde.

- For doser under 1 ml skal en målesprøyte med volum på 1 ml brukes. Det beregnede dosevolumet skal rundes av til nærmeste 0,1 ml.
- For doser på 1 ml eller mer skal en målesprøyte med volum på 5 ml brukes. Dosevolumet skal beregnes til nærmeste 0,2 ml.
- VITRAKVI skal ikke blandes med sondemat, dersom legemidlet skal administreres via nasogastrisk ernæringssonde. Blanding med sondemat kan føre til blokkering av sonden.
- For bruksanvisning for orale sprøyter og ernæringssonder, se pkt. 6.6.

Miksturen kan tas med eller uten mat, men skal ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på ulike krefttyper

Nytten av VITRAKVI er vist i enarmede studier med en relativt liten gruppe pasienter med *NTRK*-fusjonsgenpositive tumorer. Positive effekter av VITRAKVI er vist med bakgrunn i total responsrate og responsvarighet for et begrenset antall tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskjellig avhengig av tumortype, og også av samtidige genetiske forandringer (se pkt. 5.1). Med bakgrunn i dette skal VITRAKVI derfor kun brukes hvis det ikke finnes andre behandlingsalternativer der klinisk nytte er vist, eller der slike behandlingsalternativer allerede er forsøkt (dvs. det finnes ingen tilfredsstillende behandlingsalternativer).

Nevrologiske reaksjoner

Nevrologiske reaksjoner, som omfattet svimmelhet, gangforstyrrelse og parestesi, ble rapportert hos pasienter som fikk larotrektinib (se pkt. 4.8). De fleste nevrologiske reaksjonene debuterte innen de første tre månedene av behandlingen. Det bør vurderes å utsette, redusere eller seponere dosering av VITRAKVI avhengig av alvorlighetsgraden og varigheten av disse symptomene (se pkt. 4.2).

Transaminaseforhøyelser

Økt ALAT og ASAT ble rapportert hos pasienter som fikk larotrektinib (se pkt. 4.8). De fleste økningene i ALAT og ASAT forekom i de 3 første månedene av behandlingen. Leverfunksjon, inkludert ALAT- og ASAT-vurderinger, skal kontrolleres før den første dosen administreres og månedlig i de 3 første månedene av behandlingen og deretter regelmessig under behandlingen. Testing skal skje hyppigere hos pasienter som utvikler transaminaseforhøyelser. Dosering med VITRAKVI skal utsettes eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden. Ved utsatt dosering skal VITRAKVI-dosen justeres når behandling gjenopptas (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med CYP3A4-/P-glykoprotein (P-gp)-induktorer

Unngå samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-/Pg-p-induktorer sammen med VITRAKVI pga. risiko for redusert eksponering (se pkt. 4.5).

Prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon mens de tar VITRAKVI og i minst én måned etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.5 og 4.6).

Menn i fertil alder med en kvinnelig partner i fertil alder som ikke er gravid, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen (se pkt. 4.6).

Viktig informasjon om noen av innholdstoffene

Sukrose: Kan være skadelig for tennene. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukosegalaktose malabsorpsjon eller sukraseisomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol: Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i 5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

Propylenglykol: Samtidig administrering med alle andre substrater for alkoholdehydrogenase, f.eks. etanol, kan forårsake bivirkninger hos nyfødte.

Parahydroksybenzoat: Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre midler på larotrektinib

Effekter av CYP3A-, P-gp- og BCRP-hemmere på larotrektinib

Larotrektinib er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI med sterke CYP3A-hemmere, P-gp- og BCRP-hemmere (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol eller grapefrukt) kan øke plasmakonsentrasjonene av larotrektinib (se pkt. 4.2).

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og 200 mg itraconazol (en sterk CYP3A-hemmer og P-gp- og BCRP-hemmer) én gang daglig i 7 dager økte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 2,8 ganger og 4,3 ganger. Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og én enkeltdose på 600 mg rifampicin (en P-gp- og BCRP-hemmer) økte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 1,8 ganger og 1,7 ganger.

Effekt av CYP3A- og P-gp-induktorer på larotrektinib

Samtidig administrering av VITRAKVI sammen med sterke eller moderate induktorer av CYP3A og P-gp (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin eller johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonene av larotrektinib og skal unngås (se pkt. 4.4).

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av én enkeltdose på 100 mg VITRAKVI og 600 mg rifampicin (en sterk CYP3A- og P-gp-induktor) to ganger daglig i 11 dager reduserte C_{max} og AUC for larotrektinib med henholdsvis 71 % og 81 %. Ingen kliniske data vedrørende effekt er tilgjengelige for moderate induktorer, men det forventes redusert eksponering av larotrektinib.

Effekter av larotrektinib på andre midler

Effekt av larotrektinib på CYP3A-substrater

Kliniske data hos friske, voksne forsøkspersoner indikerer at samtidig administrering av VITRAKVI (100 mg to ganger daglig i 10 dager) økte C_{max} og AUC for oral midazolam 1,7 ganger sammenlignet med midazolam alene, noe som antyder at larotrektinib er en svak hemmer av CYP3A.

Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av CYP3A-substrater med smal terapeutisk bredde (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus eller takrolimus) hos pasienter som tar VITRAKVI. Hvis samtidig bruk av disse CYP3A-substratene med smal terapeutisk bredde er nødvendig hos pasienter som tar VITRAKVI, kan det være nødvendig å redusere dosen av CYP3A-substratene på grunn av bivirkninger.

Effekt av larotrektinib på CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer at larotrektinib inducerer CYP2B6. Samtidig administrering av larotrektinib med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) kan redusere eksponeringen av disse.

Effekt av larotrektinib på andre transportsubstrater

In vitro-studier indikerer at larotrektinib er en hemmer av OATP1B1. Ingen kliniske studier har blitt utført for å undersøke interaksjoner med OATP1B1-substrater. Det kan derfor ikke utelukkes at samtidig administrering av larotrektinib med OATP1B1-substrater (f.eks. valsartan, statiner) kan øke eksponeringen av disse.

Effekt av larotrektinib på substrater for pregnan X-reseptor (PXR)-regulerte enzymer

In vitro-studier indikerer at larotrektinib er en svak induktor av PXR-regulerte enzymer (f.eks. CYP2C-familien og UGT). Samtidig administrering av larotrektinib med CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19-substrater (f.eks. repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan øke eksponeringen av disse.

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er per i dag ukjent om larotrektinib kan redusere effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler skal derfor rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Med bakgrunn i virkningsmekanismen kan ikke fosterskader utelukkes når larotrektinib administreres til en gravid kvinne. Kvinner i fertil alder skal ta en graviditetstest før behandling med VITRAKVI startes opp.

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen. Da det per i dag er ukjent om larotrektinib kan redusere effekten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker systemiske hormonelle prevensjonsmidler, rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.

Menn i fertil alder med en kvinnelig partner i fertil alder som ikke er gravid, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med VITRAKVI og i minst én måned etter inntak av den siste dosen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av larotrektinib hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av VITRAKVI under graviditet.

Amming

Det er ukjent om larotrektinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med VITRAKVI og i 3 dager etter inntak av den siste dosen.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på effekten av larotrektinib på fertilitet. Ingen relevante effekter på fertilitet ble observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VITRAKVI har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og fatigue er rapportert hos pasienter som får larotrektinib, hovedsakelig av grad 1 og 2 i de første tre månedene av behandlingen. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i denne perioden. Pasienter skal rådes til ikke å kjøre og bruke maskiner til de er rimelig sikre på at VITRAKVI-behandling ikke har negativ effekt på dem (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av VITRAKVI, etter synkende frekvens, var økt ALAT (32 %), fatigue (30 %), forstoppelse (29 %), økt ASAT (27 %), svimmelhet (26 %), oppkast (23 %), anemi (23 %) og kvalme (22 %).

De fleste bivirkningene var av grad 1 eller 2. Grad 4 var den høyeste rapporterte graden for bivirkningene redusert nøytrofilitall (1 %), økt ALAT (1 %) og økt ASAT ($<1\%$). Den høyest rapporterte graden var grad 3 for bivirkningene anemi, vektøkning, fatigue, svimmelhet, parestesi, muskelsvakhet, kvalme, myalgi, gangforstyrrelse, oppkast og redusert leukocytall. Alle de rapporterte grad 3-bivirkningene forekom hos færre enn 5 % av pasientene, med unntak av anemi (8 %).

VITRAKVI ble seponert permanent på grunn av behandlingsinduserte bivirkninger, uavhengig av årsak, hos 5 % av pasientene (ett tilfelle hver av økt ALAT, økt ASAT, adenokarsinom i gallegang, gangforstyrrelse, intestinal perforasjon, gulsott, progresjon av malign neoplasi, redusert nøytrofilitall, obstruksjon i tynntarmen, ryggmargskompresjon og virusinfeksjon). De fleste bivirkningene som førte til dosereduksjon, oppsto i løpet av de tre første månedene med behandling.

Bivirkningstabell

Sikkerhet av VITRAKVI ble evaluert hos 196 pasienter med tropomyosin-reseptorkinase (TRK)-fusjonspositiv kreft i én av tre pågående kliniske studier, studiene 1, 2 («NAVIGATE»), og 3 («SCOUT»). Sikkerhetspopulasjonen besto av pasienter med en median alder på 37,5 år (område: 0,1, 84) der 37 % av pasientene var pediatrike pasienter. Median behandlingsvarighet for den totale sikkerhetspopulasjonen (n=196) var 9,3 måneder (område: 0,10, 51,6).

Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter (n=196) som ble behandlet med VITRAKVI, er angitt i tabell 2 og tabell 3.

Bivirkningene er klassifisert i henhold til organclassesystem.

Frekvensgruppene er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapport hos TRK-fusjonspositive kreftpasienter som ble behandlet med VITRAKVI ved anbefalt dose (total sikkerhetspopulasjon, n=196)

Organklassesystem	Frekvens	Alle grader	Grad 3 og 4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	
	Vanlige		Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) ^a
	Mindre vanlige		Redusert leukocytall (leukopeni)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet	
	Vanlige	Gangforstyrrelse Parestesi	Svimmelhet Parestesi
	Mindre vanlige		Gangforstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Forstoppelse Oppkast	
	Vanlige	Dysgeusi ^b	
	Mindre vanlige		Kvalme Oppkast
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi	
	Vanlige	Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	
	Vanlige		Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning)	
	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninaminotransferase (ALAT) ^a Økt aspartataminotransferase (ASAT) ^a Vektøkning (unormal vektøkning)

^a Bivirkninger av grad 4 ble rapportert

^b Bivirkningen dysgeusi inkluderer begrepene «dysgeusi» og «smaksforstyrrelse»

Tabell 3: Bivirkninger rapport hos TRK-fusjonspositive pediatriske kreftpasienter som ble behandlet med VITRAKVI ved anbefalt dose (n=73), alle grader

Organklasse-system	Frekvens	Spedbarn og småbarn (n=29) ^a	Barn (n=30) ^b	Ungdom (n=14) ^c	Pediatriske pasienter (n=73)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)	Anemi Redusert nøytrofiltall (nøytropeni) Redusert leukocytall (leukopeni)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige			Svimmelhet	
	Vanlige		Svimmelhet Parestesi Gangforstyrrelse	Parestesi	Svimmelhet Parestesi Gangforstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Forstoppelse Oppkast	Kvalme Forstoppelse Oppkast	Kvalme Oppkast	Kvalme Forstoppelse Oppkast
	Vanlige		Dysgeusi	Forstoppelse	Dysgeusi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige		Myalgi Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet	Myalgi Muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt alaninamino-transferase (ALAT) Økt aspartatamino-transferase (ASAT) Vektøkning (unormal vektøkning) Økt alkalisk fosfatase i blodet
	Vanlige		Vektøkning (unormal vektøkning)	Vektøkning (unormal vektøkning)	

^a Spedbarn/småbarn (28 dager til 23 måneder): Det er rapportert to tilfeller med bivirkning grad 4 for redusert nøytrofiltall (nøytropeni). Bivirkninger grad 3 inkluderte syv tilfeller av redusert nøytrofiltall (nøytropeni), tre tilfeller av anemi, tre tilfeller av vektøkning (unormal vektøkning), og ett tilfelle hver av økt ALAT og oppkast.

^b Barn (2 til 11 år): Ingen bivirkninger av grad 4 er rapportert. Det er rapportert tre tilfeller av bivirkning grad 3 av redusert nøytrofiltall (nøytropeni), og ett tilfelle hver av parestesi og myalgi.

^c Ungdom (12 til <18 år): Ingen bivirkninger av grad 3 og 4 er rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologiske reaksjoner

Grad 3 var den høyeste graden av nevrologiske reaksjoner som var registrert i databasen for total sikkerhet (n=196). Dette ble observert hos fem (3 %) pasienter, og omfattet svimmelhet (to pasienter, 1 %), parestesi (to pasienter, 1 %) og gangforstyrrelse (én pasient, <1 %). Den totale forekomsten var 26 % for svimmelhet, 8 % for parestesi og 4 % for gangforstyrrelse. Nevrologiske reaksjoner som førte til dosejustering omfattet svimmelhet (2 %), parestesi (1 %) og gangforstyrrelse (<1 %). Én pasient seponerte behandlingen permanent på grunn av gangforstyrrelse av grad 3. I alle tilfeller, unntatt ett, der pasientene fikk påvist anti-tumoraktivitet som krevde dosereduksjon, kunne doseringen fortsette med en redusert dose og/eller plan (se pkt. 4.4).

Transaminaseforhøyelser

Økt ALAT-nivå av grad 4 hos 2 pasienter (1 %) og økt ASAT-nivå av grad 4 hos 1 pasient (<1 %) var den høyeste graden av transaminaseforhøyelse som ble registrert i databasen for total sikkerhet (n=196). Økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 3 ble observert hos henholdsvis 4 (2 %) og 2 (1 %) pasienter. De fleste tilfellene av forhøyelse av grad 3 var forbigående og oppsto i første eller andre måned av behandlingen og ble redusert til grad 1 innen 3.-4. måned. Økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 2 ble observert hos henholdsvis 10 (5 %) og 8 (4 %) pasienter, og økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 1 ble observert hos henholdsvis 47 (24 %) og 41 (21 %) pasienter. Økt ALAT- og ASAT-nivå som førte til dosejustering, forekom hos henholdsvis 10 (5 %) og 8 (4 %) av pasientene (se pkt. 4.4). Ingen pasienter måtte seponere behandlingen permanent på grunn av økt ALAT- og ASAT-nivå av grad 3–4.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Av 196 pasienter som ble behandlet med VITRAKVI var 73 (37 %) av pasientene i alderen fra 28 dager til 18 år. Av disse 73 pasientene var 40 % 28 dager til <2 år (n=29), 41 % var 2 år til <12 år (n=30) og 19 % var 12 år til <18 år (n=14). Sikkerhetsprofilen hos den pediatrike populasjonen (<18 år) samsvarte med type bivirkninger som ble observert hos den voksne populasjonen. De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2 (se tabell 3) og bedring forekom uten at VITRAKVI-dosen ble justert eller seponert. Bivirkningene oppkast (38 % kontra 15 % hos voksne), redusert leukocytall (16 % kontra 11 % hos voksne), redusert nøytrofittall (27 % kontra 7 % hos voksne) og økt alkalisk fosfatase i blodet (12 % kontra 4 % hos voksne) var hyppigere hos pediatrike pasienter sammenlignet med voksne.

Eldre

Av 196 pasienter i den totale sikkerhetspopulasjonen som fikk VITRAKVI, var 35 (18 %) pasienter 65 år eller eldre, og 10 (5 %) pasienter var 75 år eller eldre. Sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter (≥65 år) samsvarte med den som er sett hos yngre pasienter. Bivirkningen gangforstyrrelse (11 % kontra 5 % hos alle voksne) oppstod hyppigere hos pasienter som var 65 år eller eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av VITRAKVI. Symptomer på overdosering er ikke fastslått. Ved tilfeller av overdosering skal legen følge generelle støttetiltak og gi symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE53

Virkningsmekanisme

Larotrektnib er en adenosintrifosfat (ATP) -kompetitiv og selektiv tropomyosinreseptorkinase (TRK)-hemmer som ble designet for å unngå aktivitet med kinaser som ikke er målet («off-target»). Målet til larotrektnib er proteiner i TRK-familien, inkludert TRKA, TRKB og TRKC som kodes av henholdsvis *NTRK1*-, *NTRK2*- og *NTRK3*-genet. Et bredt spekter av analyser med rensede enzymer hemmet larotrektnib TRKA, TRKB og TRKC med IC₅₀-verdier på mellom 5-11 nM. Den eneste andre kinaseaktiviteten forekom ved konsentrasjoner som var 100 ganger høyere. I *in vitro*- og *in vivo*-tumormodeller viste larotrektnib anti-tumoraktivitet i celler med konstitutiv aktivering av TRK-proteiner noe som er et resultat av genfusjoner, delesjon av et proteinregulerende domene, eller i celler med overekspressjon av TRK-protein.

In-frame genfusjoner, som er et resultat av kromosomale endringer i genene *NTRK1*, *NTRK2* og *NTRK3* hos mennesker, fører til dannelse av onkogene TRK-fusjonsproteiner. Disse nye, kimære, onkogene proteinene uttrykkes på en avvikende måte og fremmer konstitutiv kinaseaktivitet som aktiverer nedstrøms cellesignalveier som er involvert i celleproliferasjon og -overlevelse, og som fører til TRK-fusjonspositiv kreft.

Det er observert ervervede resistensmutasjoner etter progresjon med TRK-hemmere. Larotrektnib hadde minimal aktivitet i cellelinjer med punktmutasjoner i TRKA-kinasedomenet, inkludert den klinisk identifiserte ervervede resistensmutasjonen G595R. Punktmutasjoner i TRKC-kinasedomenet med klinisk identifisert ervervet resistens mot larotrektnib inkluderer G623R, G696A og F617L.

De molekylære årsakene til primær resistens for larotrektnib er ikke kjent. Det er derfor ukjent om nærvær av en onkogen driver, i tillegg til en *NTRK*-genfusjon, påvirker effekten av TRK-hemming. Målt påvirkning som enhver samtidig genomisk endring har på larotrektnibs effekt er vist nedenfor (se klinisk effekt).

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

Hos 36 friske, voksne forsøkspersoner som fikk enkeltdoser fra 100 mg til 900 mg, forlenget ikke VITRAKVI QT-intervallet i klinisk relevant grad.

Dosen med 200 mg ga en maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) tilsvarende den som ble observert med larotrektnib 100 mg to ganger daglig ved steady state. En forkortelse av QTcF-tid ble observert med VITRAKVI-dosering, med en gjennomsnittlig maksimal effekt 3 til 24 timer etter C_{max}, med en gjennomsnittlig geometrisk reduksjon i QTcF-tid fra baseline på -13,2 msec (område -10 til -15,6 msec). Klinisk relevans av dette funnet er ikke fastslått.

Klinisk effekt

Oversikt over studier

Effekten og sikkerheten av VITRAKVI ble undersøkt i tre åpne, érnarmede kliniske multisenterstudier med voksne og pediatrike kreftpasienter (tabell 4). Studiene pågår fortsatt.

Pasienter med og uten dokumentert *NTRK*-fusjonsgen fikk delta i studie 1 og studie 3 («SCOUT»). Pasienter som ble inkludert i studie 2 («NAVIGATE») måtte ha TRK-fusjonspositiv kreft. Det samlede primære analysesettet for effekt omfattet 164 pasienter med TRK-fusjonspositiv kreft som var inkludert på tvers av de tre studiene, som hadde målbar sykdom vurdert i henhold til RECIST v 1.1, en primærtumor som ikke var relatert til sentralnervesystemet (CNS) og som hadde fått minst én dose med larotrektnib per juli 2019. Disse pasientene hadde tidligere mottatt standardbehandling i henhold

til tumortype og sykdomsstadium, eller hadde, etter utprøverens skjønn, behov for radikal kirurgi (f.eks. amputasjon av ekstremitet, ansiktsreseksjon eller inngrep som ville forårsake lammelse), eller ville sannsynligvis ikke tåle eller ha klinisk nytte av tilgjengelig standardbehandling med sin avanserte sykdom. De viktigste effektresultatene var total responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR), vurdert av en blindet, uavhengig komité (BIRC).

I tillegg ble 24 pasienter med primære CNS-tumorer og målbar sykdom ved baseline behandlet i studie 2 («NAVIGATE») og i studie 3 («SCOUT»). Alle pasienter med primære CNS-tumorer hadde fått tidligere kreftbehandling (kirurgi, strålebehandling og/eller tidligere systemisk behandling). Tumorresponsene ble vurdert av utprøveren ved bruk av RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifisering av *NTRK*-fusjonsgener ble utført ved hjelp av molekylære testmetoder: neste generasjons sekvensering (NGS) brukt hos 166 pasienter, revers transkriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) brukt hos 9 pasienter, fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) brukt hos 12 pasienter og NanoString brukt hos 1 pasient, som ble rutinemessig utført ved sertifiserte laboratorier.

Tabell 4: Kliniske studier som bidrar til effektanalyser ved solide og primære CNS-tumorer

Studienavn, design og pasientpopulasjon	Dose og legemiddelform	Tumortyper inkludert i effektanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 • Fase 1, åpen, doseeskalerings- og ekspansjonsstudie. Ekspansjonsfase krevde tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen • Voksne pasienter (≥ 18 år) med avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen	Doser opptil 200 mg én eller to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Tyreoidea (n=4) Spyttkjertel (n=3) GIST (n=2) ^a Bløtvevssarkom (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Ukjent primærkreft (n=1)	13
Studie 2 «NAVIGATE» NCT02576431 • Fase 2 multinasjonalt, åpen tumorstudie med «basket»-design • Voksne og pediatriske pasienter ≥ 12 år med avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen	100 mg to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Tyreoidea (n=23) ^b Spyttkjertel (n=18) Bløtvevssarkom (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Kolorektal (n=8) Primær CNS (n=7) Melanom (n=6) Bryst, uten sekresjon (n=3) Bryst, med sekresjon (n=2) GIST (n=2) ^a Biliær (n=2) Bukspyttkjertel (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Blindtarm (n=1) Bensarkom (n=1) Hepatisk ^e (n=1) Prostata (n=1)	105
Studie 3 «SCOUT» NCT02637687 • Fase 1/2 multinasjonalt, åpen doseeskalerings- og ekspansjonsstudie. Fase 2 ekspansjonskohort krevde avanserte solide tumorer med et <i>NTRK</i> -fusjonsgen, inkludert lokalavansert infantil fibrosarkom • Pediatriske pasienter ≥ 1 måned til 21 år med avansert kreft eller med primære CNS-tumorer	Doser opptil 100 mg/m ² to ganger daglig (25 mg, 100 mg kapsler eller 20 mg/ml mikstur, oppløsning)	Infantilt fibrosarkom (n=32) Bløtvevssarkom (n=18) Primær CNS (n=17) Bensarkom (n=1) Medfødt mesoblastisk nefrom (n=1) Melanom (n=1)	70
Totalt antall pasienter (n) [*]			188

* består av 164 pasienter som fikk tumorresponsvurdering av en uavhengig komité (IRC) og 24 pasienter med primære CNS-tumorer (inkl. astrocytom, glioblastom, gliom, glionevrontale tumorer, nevronale og blandede nevronale-gliale tumorer og primitiv neuroektodermal tumor) som fikk tumorresponsvurdering av utprøver

^a GIST: gastrointestinal stromal tumor

^b hjernemetastaser observert hos 6 pasienter med NSCLC, 4 med tyreoideakreft, 2 med melanom, 1 med SCLC og 1 pasient med brystkreft (uten sekresjon)

^c NSCLC: ikke-småcellet lungekreft

^d SCLC: småcellet lungekreft

^e hepatocellulært karsinom

Baselinekarakteristikk for de samlede 164 pasientene med solide tumorer med et *NTRK*-fusjonsgen var som følger: median alder 42 år (område 0,1–84 år); 34 % <18 år og 66 % ≥ 18 år; 77 % hvite og 49 % menn; og ECOG funksjonsstatus (PS) 0-1 (86 %), 2 (12 %) eller 3 (2 %). Nittifire prosent av

pasientene hadde fått tidligere behandling for sin kreftsykdom, i form av kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Av disse hadde 77 % fått tidligere systemisk behandling med en median på 1 tidligere systemisk behandlingsregime. Tjueto prosent av alle pasientene hadde ikke fått tidligere systemisk behandling. Hos disse 164 pasientene var de vanligste tumortypene bløtvevssarkom (22 %), infantilt fibrosarkom (20 %), tyreoidakreft (16 %), spyttkjerteltumor (13 %) og lungekreft (8 %). Baselinekarakteristikker for de 24 pasientene med primære CNS-tumorer med et *NTRK*-fusjonsgen vurdert av utprøveren, var som følger: median alder 8 år (område 1,3-79 år); 20 pasienter <18 år og 4 pasienter ≥18 år; 19 pasienter var hvite og 11 pasienter var menn; og ECOG PS 0-1 (22 pasienter) eller 2 (1 pasient). Alle pasientene hadde fått tidligere behandling for sin kreftsykdom, i form av kirurgi, strålebehandling eller systemisk behandling. Det var en median på 1 tidligere mottatt systemisk behandlingsregime.

Effektresultater

De samlede effektresultatene for total responsrate, varighet og tid til første respons, i den primære populasjonsanalysen (n=164) sammen med post-hoc tillegg av primære CNS-tumorer (n=24) som gir en samlet populasjon (n=188), er angitt i tabell 5 og tabell 6.

Tabell 5: Samlede effektresultater med solide tumorer inkludert og uten primære CNS-tumorer

Effektparameter	Analyse av solide tumorer uten primære CNS-tumorer (n=164) ^a	Analyse av solide tumorer inkludert primære CNS-tumorer (n=188) ^{a, b}
Total responsrate (ORR) % (n) [95 % KI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Fullstendig respons (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Patologisk fullstendig respons ^c	5 % (8)	4 % (8)
Delvis respons (PR)	49 % (80)	44 % (83) ^d
Tid til første respons (median, måneder) [område]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Varighet av respons (median, måneder) [område] % med varighet ≥12 måneder % med varighet ≥24 måneder	NR [0,0+, 50,6+] 76 % 67 %	NR [0,0+, 50,6+] 74 % 65 %

NR: ikke nådd

+ betyr pågående

^a Analyse utført av uavhengig komité ved bruk av RECIST v1.1 for solide tumorer unntatt primære CNS-tumorer (164 pasienter).

^b Vurderes av utprøver ved bruk av enten RANO eller RECIST v1.1-kriterier for primære CNS-tumorer (24 pasienter).

^c En patologisk CR var en CR oppnådd av pasienter som ble behandlet med larotrektinib og deretter fikk utført kirurgisk reseksjon uten levedyktige tumorceller og med negative marginer ved postkirurgisk patologisk evaluering. Den prekirurgiske beste responsen for disse pasientene ble reklassifisert som patologisk CR etter kirurgi i henhold til RECIST v.1.1.

^d Ytterligere 1 % (2 pasienter med primære CNS-tumorer) hadde delvise responser som avventer bekreftelse.

Tabell 6: Total responsrate og -varighet i henhold til tumortype

Tumortype	Pasienter (n=188)	ORR		DOR		
		%	95 % KI	Måneder		Område (måneder)
				≥12	≥24	
Bløtvevssarkom ^a	36	81 %	64 %, 92 %	69 %	69 %	0,0+, 50,6+
Infantilt fibrosarkom ^a	32	97 %	84 %, 100 %	72 %	63 %	1,6+, 28,6+
Tyreoidea ^a	27	56 %	35 %, 75 %	93 %	58 %	3,7+, 32,9
Primær CNS ^b	24	21 %	7 %, 42 %	NR	NR	1,7+, 10,1+
Spyttkjertel ^a	21	86 %	64 %, 97 %	94 %	87 %	1,9+, 44,7+
Lunge ^a	13	77 %	46 %, 95 %	62 %	62 %	3,7, 36,8+
Kolon ^a	8	38 %	9 %, 76 %	50 %	NR	5,4+, 20,7+
Melanom ^a	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+, 23,2+
Bryst ^{a, c}	5	60 %	15 %, 95 %	NR	NR	5,6+, 9,2+
Gastrointestinal stromal tumor ^a	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5, 31,1+
Bensarkom ^a	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarsinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pancreas ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Medfødt mesoblastisk nefrom ^a	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	NR	20,8+
Ukjent primærkreft	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Blindtarm ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Hepatisk	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: = duration of response (responsvarighet)

NA: = not applicable (ikke relevant grunnet lite antall eller mangel på respons)

NE: = not evaluable (ikke evaluerbar)

NR: = not reached (ikke nådd)

PD: = progressive disease (progressiv sykdom)

SD: = stable disease (stabil sykdom)

+ angir pågående respons

^a Analyse utført av uavhengig komité ved bruk av RECIST v1.1

^b pasienter med primære CNS-tumorer ble evaluert av utprøver ved bruk av enten RANO eller RECIST v1.1-kriterier

^c med 3 pasienter uten sekresjon (1 fullstendig, 1 delvis respons og 1 progressiv sykdom) og 2 pasienter som har brystkreft med sekresjon (1 delvis respons og 1 med stabil sykdom)

Da TRK-fusjonspositiv kreft er sjelden, er pasientene i studien fulgt på tvers av flere ulike tumortyper med et begrenset antall pasienter for enkelte av tumortypene. Dette gir en usikkerhet i estimering av ORR per tumortype. ORR for hele populasjonen vil derfor kanskje ikke reflektere forventet respons for en spesifikk tumortype.

Hos den voksne undergruppen (n=109) var ORR 63 %. Hos den pediatrike undergruppen (n=55) var ORR 91 %.

Omfattende molekylær karakterisering ble utført hos 165 pasienter før behandling med larotrektrinib. Hos 79 av pasientene med andre endringer i genomet i tillegg til *NTRK*-genfusjon var ORR 58 % og hos 86 av pasientene uten andre endringer i genomet var ORR 74 %.

Samlet primært analysesett

Samlet primært analysesett besto av 164 pasienter og inkluderte ikke primære CNS-tumorer. Median tid i behandling før sykdomsprogresjon var 14,7 måneder (område: 0,10 til 51,6 måneder) basert på data cut-off juli 2019. Førtifire prosent av pasientene hadde fått VITRAKVI i 12 måneder eller mer,

og 21 % hadde fått VITRAKVI i 24 måneder eller mer med pågående oppfølging på analysetidspunktet.

På analysetidspunktet var median responsvarighet ikke nådd. Det ble estimert at 76 % [95 % KI: 67, 85] av responsen varte i 12 måneder eller mer og 67 % [95 % KI: 55, 78] av responsen varte i 24 måneder eller mer. Nitti prosent (90 %) [95 % KI: 85, 95] av pasientene som ble behandlet, var i live ett år etter behandlingsstart og 82 % [95 % KI: 75, 90] etter to år, med median for total overlevelse ennå ikke nådd. Median progresjonsfri overlevelse var 33,4 måneder ved analysetidspunktet, med en progresjonsfri overlevelse på 66 % [95 % KI: 58, 74] etter 1 år og 58 % [95 % KI: 48, 67] etter 2 år.

Median endring i tumorstørrelse i samlet primært analysesett viste en reduksjon på 68 %.

Pasienter med primære CNS-tumorer

Ved tidspunktet for data cut-off ble det blant de 24 pasientene med primære CNS-tumorer observert bekreftet respons hos 5 pasienter (21 %), hvor 2 av de 24 pasientene (8 %) hadde komplett respons og 3 pasienter (12,5 %) hadde delvis respons. Hos ytterligere 2 pasienter (8 %) ble det observert en delvis respons som ennå ikke er bekreftet. Ytterligere 15 pasienter (63 %) hadde stabil sykdom. To pasienter (8 %) hadde progressiv sykdom. Ved tidspunktet for data cut-off varierte behandlingstiden fra 1,2 til 21,4 måneder og pågikk hos 15 av 24 pasienter, hvor én av disse pasientene får behandling etter sykdomsprogresjon.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos kreftpasienter som fikk VITRAKVI-kapsler, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av larotreklinib nådd ca. 1 time etter dosering. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3 timer og steady-state oppnås innen 8 dager med en systemisk akkumulering på 1,6 ganger. Ved anbefalt dose på 100 mg tatt to ganger daglig var steady-state aritmetisk gjennomsnitt (\pm standardavvik) C_{max} og daglig AUC hos voksne henholdsvis 914 ± 445 ng/ml og 5410 ± 3813 ng*time/ml. *In vitro*-studier indikerer at larotreklinib ikke er et substrat for verken OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier indikerer at larotreklinib ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner, og det er usannsynlig at det vil påvirke clearance av substrater av disse CYP-ene.

In vitro-studier indikerer at larotreklinib ikke hemmer transportørene BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner og det er usannsynlig at det vil påvirke clearance av substratene til disse transportørene.

Absorpsjon

VITRAKVI er tilgjengelig som en kapsel og mikstur, oppløsning.

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for larotreklinib var 34 % (område: 32 % til 37 %) etter en enkelt oral dose på 100 mg. Hos friske, voksne forsøkspersoner var AUC til larotreklinib for legemiddelformen mikstur tilsvarende som for kapselen, med 36 % høyere C_{max} for miksturen. Larotreklinibs C_{max} ble redusert med ca. 35 %, og det var ingen effekt på AUC hos friske forsøkspersoner som fikk administrert VITRAKVI etter et fett- og kaloririkt måltid sammenlignet med C_{max} og AUC etter faste over natten.

Effekt av midler som øker gastrisk pH på larotrektinib

Larotrektinib har pH-avhengig oppløselighet. *In vitro*-studier viser at i væskevolumer som er relevante for gastrointestinalkanalen, er larotrektinib fullstendig oppløselig i hele pH-området i gastrointestinalkanalen. Det er derfor usannsynlig at larotrektinib påvirkes av pH-modifiserende midler.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for larotrektinib hos friske, voksne forsøkspersoner var 48 liter etter intravenøs administrering av en i.v.-mikrotracer sammen med en oral dose på 100 mg. Larotrektinibs binding til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 % og var uavhengig av legemiddelkonsentrasjon. Blod-til-plasma-konsentrasjonsforholdet var ca. 0,9.

Biotransformasjon

Larotrektinib ble hovedsakelig metabolisert av CYP3A4/5 *in vitro*. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg radioaktivt merket larotrektinib til friske, voksne forsøkspersoner var de viktigste sirkulerende radioaktive legemiddelkomponentene uendret larotrektinib (19 %) og et O-glukuronid som dannes etter tap av hydroksypyrrolidin-ureadelen (26 %).

Eliminasjon

Halveringstiden til larotrektinib i plasma hos kreftpasienter som ble gitt 100 mg VITRAKVI to ganger daglig, var ca. 3 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL) for larotrektinib var ca. 34 liter/time etter intravenøs administrering av en i.v.-mikrotracer sammen med en oral dose med VITRAKVI på 100 mg.

Utskillelse

Etter oral administrering av 100 mg radioaktivt merket larotrektinib til friske, voksne forsøkspersoner ble 58 % av den administrerte radioaktiviteten funnet i feces og 39 % ble funnet i urin. Når en i.v. mikromerket dose ble gitt sammen med en oral dose larotrektinib på 100 mg, ble 35 % av den administrerte radioaktiviteten funnet i feces og 53 % ble funnet i urin. Fraksjonen som ble utskilt som uendret legemiddel i urin var 29 % etter en i.v. mikromerket dose, noe som indikerer at direkte renal utskillelse utgjorde 29 % av total clearance.

Linearitet/ikke-linearitet

Arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for larotrektinib etter en enkeltdose hos friske, voksne forsøkspersoner var doseproporsjonal opptil 400 mg og noe større enn proporsjonal ved doser på 600 til 900 mg.

Spesielle populasjoner

Pediatrike pasienter

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var eksponering (C_{max} og AUC) hos pediatrike pasienter (i alderen 1 måned til <3 måneder) ved den anbefalte dosen på 100 mg/m² med maksimalt 100 mg to ganger daglig tre ganger høyere enn hos voksne (≥ 18 år) som ble gitt en dose på 100 mg to ganger daglig. Ved anbefalt dose er C_{max} hos pediatrike pasienter (i alderen ≥ 3 måneder til <12 år) høyere enn hos voksne, men AUC er tilsvarende som hos voksne. For pediatrike pasienter som er eldre enn 12 år gir anbefalt dose sannsynligvis tilsvarende C_{max} og AUC som observeres hos voksne. Det er begrensede data med hensyn på eksponering hos små barn (1 måned til <6 år) ved anbefalt dose (n=33).

Eldre

Det er begrensede data hos eldre. Farmakokinetiske data er kun tilgjengelig for 2 pasienter over 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en farmakokinetisk studie av forsøkspersoner med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon og av friske, voksne forsøkspersoner i kontrollgruppen med normal leverfunksjon tilpasset etter alder, kroppsmasseindeks og kjønn. Alle forsøkspersoner fikk en enkeltdose med larotrektinib på 100 mg. En økning i larotrektinib AUC_{0-inf} ble observert hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon på henholdsvis 1,3, 2 og 3,2 ganger kontra de med normal leverfunksjon. Det ble observert at C_{max} økte noe med henholdsvis 1,1, 1,1 og 1,5 ganger.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det ble utført en farmakokinetisk studie av forsøkspersoner med nyresykdom i sluttstadiet som krevde dialyse, og av friske, voksne forsøkspersoner i kontrollgruppen med normal nyrefunksjon tilpasset etter alder, kroppsmasseindeks og kjønn. Alle forsøkspersoner fikk en enkeltdose med 100 mg larotrektinib. Det ble observert en økning i C_{max} og AUC_{0-inf} for larotrektinib på henholdsvis 1,25 og 1,46 ganger hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon kontra de med normal nyrefunksjon.

Andre spesielle populasjoner

Kjønn synes ikke å ha en klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til larotrektinib. Det fantes ikke tilstrekkelige data for å undersøke en potensiell påvirkning av etnisitet på den systemiske eksponeringen av larotrektinib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Systemisk toksisitet ble vurdert i studier med daglig oral administrering i opptil 3 måneder hos rotte og ape. Dosebegrensende hudlesjoner ble bare sett hos rotte, og var hovedsakelig ansvarlig for mortalitet og morbiditet. Hudlesjoner ble ikke sett hos ape.

Kliniske tegn på gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende hos ape. Hos rotte ble alvorlig toksisitet (STD10) observert ved doser som tilsvarte 1 til 2 ganger human AUC ved anbefalt klinisk dose. Ingen relevant systemisk toksisitet ble observert hos ape ved dosene som tilsvarende >10 ganger human AUC ved anbefalt klinisk dose.

Embryotoksitet/teratogenitet

Larotrektinib var ikke teratogent og embryotoksisk ved daglige maternotoksiske doser i organogeneseperioden hos drektige rotter og kaniner, dvs. tilsvarende 32 ganger (rotte) og 16 ganger (kanin) human AUC ved anbefalt klinisk dose. Larotrektinib krysser placenta hos begge arter.

Reproduksjonstoksitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med larotrektinib. I 3 måneder lange toksisitetsstudier hadde larotrektinib ingen histologisk effekt på reproduksjonsorganene til hannrotte og -ape ved de høyeste testdosene som tilsvarte ca. 7 ganger (hannrotte) og 10 ganger (hannape) human AUC ved anbefalt klinisk dose. I tillegg hadde larotrektinib ingen effekt på spermatogenese hos rotte.

I en 1 måned lang studie med gjentatt dosering til rotte ble det observert færre corpora lutea, økt forekomst av anøstrus og redusert livmorvekt med uterusatrofi, og disse effektene var reversible. Det ble ikke sett noen effekter på reproduksjonsorganene til hunnrotte og -ape i de 3 måneder lange toksisitetsstudiene av rotte og ape ved doser som tilsvarte ca. 3 ganger (hunntrotte) og 17 ganger (hunnappe) human AUC ved anbefalt klinisk dose.

Larotrektinib ble administrert til juvenil rotte fra postnatal dag (PND) 7 til 70. Mortalitet før avvenning (før PND 21) ble observert ved høydosenivået som tilsvarte 2,5 til 4 ganger AUC ved anbefalt dose. Effekter på vekst og nervesystemet ble sett ved 0,5 til 4 ganger AUC ved anbefalt dose. Vektøkning var redusert hos hann- og hunnvalper før avvenning, med økning etter avvenning hos hunner ved eksponeringslutt, mens redusert vektøkning ble også sett hos hanner etter avvenning, men uten restitusjon. Vekstreduksjon hos hanner ble forbundet med forsinket utvikling. Effekter på

nervesystemet (f.eks. endret funksjonalitet på bakben og, sannsynligvis, økt lukking av øyelokk) viste delvis restitusjon. En nedgang i drektighetsrater ble også rapportert til tross for normal paring ved høydosenivået.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med larotrektinib.

Larotrektinib var ikke mutagent i analyser for bakteriell revers mutasjon (Ames) og i *in vitro* analyser av mutagenese hos pattedyr. Larotrektinib var negativ i *in vivo*-mikronukleustesten på mus med maksimal tolerert dose på 500 mg/kg.

Sikkerhetsfarmakologi

Sikkerhetsfarmakologien til larotrektinib ble evaluert i flere *in vitro*- og *in vivo*-studier som vurderte effektene på det kardiovaskulære systemet, CNS-systemet, respirasjonssystemet og det gastrointestinale systemet i forskjellige arter. Telemetriovervåking viste ingen bivirkninger av larotrektinib på hemodynamiske parametere og EKG-intervaller hos ape ved eksponeringer (C_{max}) som var ca. 6 ganger de terapeutiske dosene for mennesker. Larotrektinib ga ingen nevrologiske effekter/funn hos voksne dyr (rotte, mus, cynomolgusaper) ved eksponeringer (C_{max}) som var minst 7 ganger høyere enn human eksponering. Larotrektinib hadde ingen effekt på respirasjonsfunksjonen til rotte ved eksponeringer (C_{max}) som var minst 8 ganger den terapeutiske eksponeringen for mennesker. Hos rotte akselererte larotrektinib intestinal passasjetid og økte gastrisk sekresjon og surhetsgrad.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann, rensed
Sukrose
Hydroksypropylbetadeks
Glyserol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Natriumsitrat (E 331)
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat (E 339)
Sitronsyre (E 330)
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumsorbat (E 202)
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Fruktsmak, sitrus
Naturlige smaksstoffer

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter anbrudd: 30 dager.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravgul glassflaske (type III) med en barnesikret polypropylen (PP)-kork med polyetylen (PE)-forsegling.

Hver eske inneholder én flaske med 100 ml mikstur, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

Målesprøyte

- Bruk en egnet målesprøyte med CE-merke og flaskeadapter (28 mm diameter) etter behov.
 - For volum mindre enn 1 ml brukes en 1 ml målesprøyte med graderingsstreker for hver 0,1 ml.
 - For volum på 1 ml og mer brukes en 5 ml målesprøyte med graderingsstreker for hver 0,2 ml.
- Åpne flasken: Trykk flaskekorken ned og vri mot urviseren.
- Sett flaskeadapteren inn i flaskehalsen og se til at den sitter godt.
- Ta målesprøyten og se til at stempelet er trykket helt inn. Stikk målesprøyten inn i åpningen på flaskeadapteren. Snu flasken opp-ned.
- Fyll målesprøyten med en liten mengde oppløsning ved å trekke stempelet ut. Skyv deretter stempelet inn for å fjerne luftbobler.
- Trekk stempelet ut til graderingsstreken som tilsvarer den foreskrevne mengden i ml.
- Snu flasken riktig vei, i opprett posisjon og ta målesprøyten av flaskeadapteren.
- Trykk stempelet langsomt inn, mens miksturen rettes mot innsiden av kinnnet slik at den kan svelges naturlig.
- Lukk flasken med den originale flaskekorken (la adapteren sitte på plass).

Nasogastrisk ernæringssonde

- Bruk en egnet nasogastrisk ernæringssonde. Ytre diameter på den nasogastriske ernæringssonden skal velges basert på pasientens egenskaper. Vanlig slangediameter, slangelengder og fyllevolum er oppgitt i tabell 7.
- Matingen skal stoppes og slangen skal skylles med minst 10 ml vann. MERK: Se unntak som gjelder nyfødte og pasienter med væskerestriksjoner i underpunktet rett nedenfor.
- En egnet sprøyte skal brukes til å overføre VITRAKVI til den nasogastriske ernæringssonden. Slangen skal skylles på nytt med minst 10 ml vann for å sikre at VITRAKVI er gitt og for å rengjøre slangen.
Hos nyfødte og barn med væskerestriksjoner kan det være nødvendig å skylle med et minimalt skyllevolum på 0,5 til 1 ml eller å skylle med luft ved administrering av VITRAKVI.
- Gjenoppta matingen.

Tabell 7: Anbefalte slangedimensjoner per aldersgruppe

Pasient	Slangediameter for standard mat	Slangediameter for tyktflytende mat	Slangelengde (cm)	Slangens fyllevolum (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 legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1385/003– VITRAKVI 20 mg/ml mikstur, oppløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2019
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å videre bekrefte histologiavhengig effekt av larotrectinib og for å undersøke de primære og sekundære resistensmekanismene, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn samlede analyser av den større tallmateriale som inkluderer sluttrapport for studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30. juni 2024
For å videre å undersøke langtidstoksisitet og utviklingseffekter av larotrectinib hos pediatrike pasienter, med særlig fokus på nevrologisk utvikling, inkludert kognitiv funksjon, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn sluttrapporten for studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT), inkludert 5 års oppfølgingsdata.	31. mars 2027
For å videre bekrefte riktig doseanbefalinger til pediatrike pasienter skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn en oppdatert populasjonfarmakokinetisk modell basert på ytterligere innhenting av farmakokinetiske data fra pasienter i alderen 1 måned til 6 år fra studien LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30. september 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 25 mg harde kapsler
larotreklinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder larotreklinibulfat, tilsvarende 25 mg larotreklinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1//19/1385/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

VITRAKVI 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 25 mg harde kapsler
larotreklinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder larotreklinib sulfat, tilsvarende 25 mg larotreklinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1//19/1385/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 100 mg harde kapsler
larotreklinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder larotreklinibulfat, tilsvarende 100 mg larotreklinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/19/1385/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFØRING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

VITRAKVI 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 100 mg harde kapsler
larotreklinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder larotreklinib sulfat, tilsvarende 100 mg larotreklinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelges hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1//19/1385/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 20 mg/ml mikstur, oppløsning
larotrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder larotrektinibulfat, tilsvarende 20 mg larotrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: sukrose, E 420, E 218, E 1520. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Brukes innen 30 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/19/1385/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

VITRAKVI 20 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VITRAKVI 20 mg/ml mikstur, oppløsning
larotrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder larotrektinibulfat, tilsvarende 20 mg larotrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: sukrose, E 420, E 218, E 1520. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Brukes innen 30 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1//19/1385/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFISASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

VITRAKVI 25 mg harde kapsler VITRAKVI 100 mg harde kapsler larotrektinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Dette pakningsvedlegget er skrevet som om det er personen som tar legemidlet, som leser det. Dersom du gir dette legemidlet til barnet ditt, kan du bytte ut «du» med «barnet ditt» i hele teksten.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VITRAKVI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VITRAKVI
3. Hvordan du bruker VITRAKVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VITRAKVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VITRAKVI er og hva det brukes mot

Hva VITRAKVI brukes mot

VITRAKVI inneholder virkestoffet larotrektinib.

Det brukes hos voksne, ungdom og barn til å behandle kreftsvulster i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en endring i det såkalte *NTRK*-genet (nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinasegenet). VITRAKVI brukes kun når

- kreften er langt fremskreden eller har spredd seg til andre deler av kroppen, eller dersom et inngrep for å fjerne kreften trolig vil forårsake alvorlige komplikasjoner **og**
- det ikke er noen andre tilfredsstillende behandlingsalternativer

Før du får VITRAKVI kommer legen din til å ta en test for å kontrollere om du har endring i *NTRK*-genet.

Hvordan VITRAKVI virker

Hos pasienter som har kreft på grunn av et endret *NTRK*-gen, forårsaker endring i dette genet til at kroppen lager et unormalt protein som heter TRK-fusjonsprotein, som kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. VITRAKVI blokkerer virkningen av TRK-fusjonsproteiner og kan bremse eller stoppe veksten av kreften. Det kan også bidra til at kreften krymper.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om hvordan VITRAKVI virker eller hvorfor du har fått dette forskrevet.

2. Hva du må vite før du bruker VITRAKVI

Bruk ikke VITRAKVI

- dersom du er allergisk overfor larotrektinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Prøver og kontroller

VITRAKVI kan øke mengden av leverenzymene ALAT og ASAT i blodet ditt. Legen din kommer til å ta blodprøver før og under behandlingen for å kontrollere nivået av ALAT og ASAT og sjekke hvor godt leveren din virker.

Andre legemidler og VITRAKVI

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Grunnen til dette er at enkelte legemidler kan påvirke måten VITRAKVI virker på, eller VITRAKVI kan påvirke hvordan andre legemidler virker.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege, apotek eller sykepleier hvis du tar noen av følgende legemidler:

- legemidler som brukes til å behandle sopp- eller bakterieinfeksjoner, som heter itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, troleandomycin
- et legemiddel som brukes til å behandle Cushings syndrom som heter ketokonazol
- legemidler som brukes til å behandle hiv-infeksjon, som heter atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, rifabutin, efavirenz
- et legemiddel som brukes til å behandle depresjon, som heter nefadozon
- legemidler som brukes til å behandle epilepsi, som heter fenytoin, karbamazepin, fenobarbital
- et urtelegemiddel som brukes til å behandle depresjon, som heter prikkperikum (johannesurt)
- et legemiddel som brukes til å behandle tuberkulose, som heter rifampicin
- et legemiddel som brukes til lindring av sterke smerter, som heter alfentanil
- legemidler som brukes for å forhindre organavstøtning etter en organtransplantasjon, som heter ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme, som heter kinidin
- legemidler som brukes til å behandle migrene, som heter dihydroergotamin, ergotamin
- et legemiddel som brukes til å behandle langvarige smerter, som heter fentanyl
- et legemiddel som brukes til å kontrollere ufrivillige bevegelser eller lyder, som heter pimozid
- et legemiddel som hjelper deg med å slutte å røyke, som heter bupropion
- legemidler som reduserer blodsukkernivået, som heter repaglinid, tolbutamid
- et legemiddel som motvirker dannelsen av blodpropper, som heter warfarin
- et legemiddel som brukes til å redusere mengden syre som produseres i magen, som heter omeprazol
- et legemiddel som hjelper deg å kontrollere høyt blodtrykk, som heter valsartan
- en gruppe legemidler som reduserer kolesterol, som heter statiner
- hormonelle prevensjonsmidler, se avsnittet nedenfor «Prevensjon – til menn og kvinner».

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom noe av det over gjelder deg (eller du er usikker).

Inntak av VITRAKVI sammen med mat og drikke

Du skal ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du tar VITRAKVI. Grunnen til det er at det kan øke mengden VITRAKVI i kroppen din.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke VITRAKVI under graviditeten da virkning av VITRAKVI på det ufødte barnet er ukjent.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet eller i 3 dager etter inntak av siste dose. Grunnen til dette er at det ikke er kjent om VITRAKVI utskilles i morsmelk hos mennesker.

Prevensjon – til menn og kvinner

Du skal unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet.

Dersom du kan bli gravid, skal legen ta en graviditetstest før behandlingen starter.

Du må bruke sikker prevensjon mens du tar VITRAKVI, og i minst én måned etter inntak av siste dose hvis

- du kan bli gravid. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler skal du bruke en barrieremetode i tillegg, f.eks. kondom
- du har samleie med en kvinne som kan bli gravid

Snakk med lege for å finne den prevensjonsmetoden som passer best for deg.

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

VITRAKVI kan gi svimmelhet eller tretthet. Dersom dette skjer skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker VITRAKVI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Voksne (fra 18 år)

- Den anbefalte dosen VITRAKVI er 100 mg (1 kapsel med 100 mg eller 4 kapsler med 25 mg) to ganger daglig.
- Legen vil vurdere dosen din og endre den etter behov.

Barn og ungdom

- Barnets lege vil finne dosen som passer for barnet ditt basert på barnets høyde og vekt.
- Maksimal anbefalt dose er 100 mg (1 kapsel med 100 mg eller 4 kapsler med 25 mg) to ganger daglig.
- Barnets lege vil vurdere dosen og endre den etter behov.

VITRAKVI mikstur er tilgjengelig for pasienter som ikke kan svelge kapsler.

Hvordan du skal ta dette legemidlet

- VITRAKVI kan tas med eller uten mat.
- Du skal ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet.
- Svelg VITRAKVI-kapslene hele med et glass vann. Kapselen skal ikke åpnes, tygges eller knuses ettersom den smaker svært bittert.

Dersom du tar for mye av VITRAKVI

Snakk med lege, apotek eller sykepleier, eller dra til sykehuset umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta VITRAKVI

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose eller dersom du kaster opp etter inntak av dette legemidlet. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med VITRAKVI

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Det er viktig å ta VITRAKVI så lenge legen din ber deg om det.

Snakk med lege umiddelbart dersom du ikke klarer å ta legemidlet slik legen din har forskrevet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du skal **kontakte legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av følgende **alvorlige bivirkninger**:

- svimmelhet (svært vanlig bivirkning, forekommer hos flere enn 1 av 10 personer), prikking/stikking, nummenhet eller brennende følelse i hender og føtter, problemer med å gå normalt (vanlig bivirkning, forekommer hos opptil 1 av 10 personer). Dette kan være symptomer på **nevrologiske problemer**.

Det kan hende at legen velger å redusere dosen eller avbryte behandlingen midlertidig eller stoppe behandlingen helt.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- du er blek og kjenner at hjertet banker. Dette kan være symptomer på lavt antall røde blodceller (anemi)
- influensalignende symptomer, inkludert feber. Dette kan være symptomer på lavt antall hvite blodceller (nøytropeni, leukopeni)
- kvalme eller oppkast
- forstoppelse
- muskelsmerter (myalgi)
- utmattethet (fatigue)
- vektøkning.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- smaksendring (dysgeusi)
- muskelsvakhet
- økt nivå av «alkalisk fosfatase» i blodprøver (svært vanlig hos barn).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VITRAKVI

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at kapslene ser ut til å være skadet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VITRAKVI

Virkestoffet er larotrektinib.

Hver VITRAKVI-kapsel på 25 mg inneholder 25 mg larotrektinib (som sulfat).

Hver VITRAKVI-kapsel på 100 mg inneholder 100 mg larotrektinib (som sulfat).

Andre innholdsstoffer er:

Kapselskall:

- Gelatin
- Titandioksid (E 171)

Trykksverte:

- Skjellakk
- Indigokarmin aluminiumlakk (E 132)
- Titandioksid (E 171)
- Propylenglykol (E 1520)
- Dimetikon

Hvordan VITRAKVI ser ut og innholdet i boksen

- VITRAKVI 25 mg leveres som hvit, opak, hard gelatinkapsel, (18 mm lang x 6 mm bred) med Bayer-korset og «LARO 25 mg» trykket i blått på hoveddelen av kapselen
- VITRAKVI 100 mg er en hvit, opak, hard gelatinkapsel, (22 mm lang x 7 mm bred) med Bayer-korset og «LARO 100 mg» trykket i blått på hoveddelen av kapselen

Hver eske inneholder 1 barnesikret plastboks med 56 harde gelatinkapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: + 420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

VITRAKVI 20 mg/ml mikstur, oppløsning larotrektinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Dette pakningsvedlegget er skrevet som om det er personen som tar legemidlet, som leser det. Dersom du gir dette legemidlet til barnet ditt, kan du bytte ut «du» med «barnet ditt» i hele teksten.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VITRAKVI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VITRAKVI
3. Hvordan du bruker VITRAKVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VITRAKVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VITRAKVI er og hva det brukes mot

Hva VITRAKVI brukes mot

VITRAKVI inneholder virkestoffet larotrektinib.

Det brukes hos voksne, ungdom og barn til å behandle kreftsvulster i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en endring i det såkalte *NTRK*-genet (nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinasegenet). VITRAKVI brukes kun når

- kreften er langt fremskreden eller har spredd seg til andre deler av kroppen, eller dersom et inngrep for å fjerne kreften trolig vil forårsake alvorlige komplikasjoner **og**
- det ikke er noen andre tilfredsstillende behandlingsalternativer

Før du får VITRAKVI kommer legen din til å ta en test for å kontrollere om du har endring i *NTRK*-genet.

Hvordan VITRAKVI virker

Hos pasienter som har kreft på grunn av et endret *NTRK*-gen, forårsaker endring i dette genet til at kroppen lager et unormalt protein som heter TRK-fusjonsprotein, som kan føre til ukontrollert celledvekst og kreft. VITRAKVI blokkerer virkningen av TRK-fusjonsproteiner og kan bremse eller stoppe veksten av kreften. Det kan også bidra til at kreften krymper.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om hvordan VITRAKVI virker eller hvorfor du har fått dette forskrevet.

2. Hva du må vite før du bruker VITRAKVI

Bruk ikke VITRAKVI

- dersom du er allergisk overfor larotrektinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Prøver og kontroller

VITRAKVI kan øke mengden av leverenzymene ALAT og ASAT i blodet ditt. Legen din kommer til å ta blodprøver før og under behandlingen for å kontrollere nivået av ALAT og ASAT og sjekke hvor godt leveren din virker.

Andre legemidler og VITRAKVI

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Grunnen til dette er at enkelte legemidler kan påvirke måten VITRAKVI virker på, eller VITRAKVI kan påvirke hvordan andre legemidler virker.

Det er spesielt viktig at du snakker med lege, apotek eller sykepleier hvis du tar noen av følgende legemidler:

- legemidler som brukes til å behandle sopp- eller bakterieinfeksjoner, som heter itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, troleandomycin
 - et legemiddel som brukes til å behandle Cushings syndrom som heter ketokonazol
 - legemidler som brukes til å behandle hiv-infeksjon, som heter atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, rifabutin, efavirenz
 - et legemiddel som brukes til å behandle depresjon, som heter nefadozon
 - legemidler som brukes til å behandle epilepsi, som heter fenytoin, karbamazepin, fenobarbital
 - et urtelegemiddel som brukes til å behandle depresjon, som heter prikkperikum (johannesurt)
 - et legemiddel som brukes til å behandle tuberkulose, som heter rifampicin
 - et legemiddel som brukes til lindring av sterke smerter, som heter alfentanil
 - legemidler som brukes for å forhindre organavstøtning etter en organtransplantasjon, som heter ciklosporin, sirolimus, takrolimus
 - et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme, som heter kinidin
 - legemidler som brukes til å behandle migrene, som heter dihydroergotamin, ergotamin
 - et legemiddel som brukes til å behandle langvarige smerter, som heter fentanyl
 - et legemiddel som brukes til å kontrollere ufrivillige bevegelser eller lyder, som heter pimozid
 - et legemiddel som hjelper deg med å slutte å røyke, som heter bupropion
 - legemidler som reduserer blodsukkernivået, som heter repaglinid, tolbutamid
 - et legemiddel som motvirker dannelse av blodpropper, som heter warfarin
 - et legemiddel som brukes til å redusere mengden syre som produseres i magen, som heter omeprazol
 - et legemiddel som hjelper deg å kontrollere høyt blodtrykk, som heter valsartan
 - en gruppe legemidler som reduserer kolesterol, som heter statiner
 - hormonelle prevensjonsmidler, se avsnittet nedenfor «Prevensjon – til menn og kvinner».
- Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom noe av det over gjelder deg (eller du er usikker).

Inntak av VITRAKVI sammen med mat og drikke

Du skal ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du tar VITRAKVI. Grunnen til det er at det kan øke mengden VITRAKVI i kroppen din.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke VITRAKVI under graviditeten da virkning av VITRAKVI på det ufødte barnet er ukjent.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet eller i 3 dager etter inntak av siste dose. Grunnen til dette er at det ikke er kjent om VITRAKVI utskilles i morsmelk hos mennesker.

Prevensjon – til menn og kvinner

Du skal unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet.

Dersom du kan bli gravid, skal legen ta en graviditetstest før behandlingen starter.

Du må bruke sikker prevensjon mens du tar VITRAKVI, og i minst én måned etter inntak av siste dose hvis

- du kan bli gravid. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler skal du bruke en barrieremetode i tillegg, f.eks. kondom
- du har samleie med en kvinne som kan bli gravid

Snakk med lege for å finne den prevensjonsmetoden som passer best for deg.

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

VITRAKVI kan gi svimmelhet eller tretthet. Dersom dette skjer skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

VITRAKVI inneholder:

- **sukrose:** Kan være skadelig for tennene dine. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- 22 mg **sorbitol** i 1 ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du eller barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du eller barnet ditt tar eller mottar dette legemidlet.
- mindre enn 1 mmol (eller 23 mg) **natrium** i 5 ml, og er så godt som «natriumfritt»
- 1,2 mg **propylenglykol** i 1 ml. Snakk med legen din eller apoteket før du gir dette legemidlet til babyer under 4 uker. Dette gjelder spesielt om babyen får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.
- **parahydroksybenzoat:** Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

3. Hvordan du bruker VITRAKVI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Voksne (fra 18 år)

- Den anbefalte dosen VITRAKVI er 100 mg (5 ml) to ganger daglig.
- Legen vil vurdere dosen din og endre den etter behov.

Barn og ungdom

- Barnets lege vil finne dosen som passer for barnet ditt basert på barnets høyde og vekt.
- Maksimal anbefalt dose er 100 mg (5 ml) to ganger daglig.
- Barnets lege vil vurdere dosen og endre den etter behov.

Hvordan du skal ta dette legemidlet

- VITRAKVI kan tas med eller uten mat.
- Du skal ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet.
- I tillegg til dette legemidlet trenger du en flaskeadapter (28 mm diameter) og en målesprøyte som kan brukes til å gi legemidlet via munnen. For doser under 1 ml skal en sprøyte med volum

på 1 ml og graderingsstreker for hver 0,1 ml brukes. For doser på 1 ml eller mer skal en sprøyte med volum på 5 ml og graderingsstreker for hver 0,2 ml brukes.

- Trykk flaskekorken ned og vri den mot urviseren for å åpne flasken.
- Sett flaskeadapteren i flaskehalsen og se til at den sitter godt festet.
- Skyv stampelet helt inn i sprøyten og stikk sprøyten inn i adapteråpningen. Snu flasken opp-ned.
- Fyll sprøyten med litt mikstur ved å trekke stampelet ut, og skyv deretter stampelet inn igjen for å fjerne eventuelle store luftbobler som er i sprøyten.
- Trekk stampelet ut til den graderingsstreken som tilsvarer den dosen legen har forskrevet.
- Snu flasken riktig vei, i opprett posisjon og ta sprøyten ut av adapteren.
- Putt sprøyten i munnen, åpningen skal peke mot innsiden av kinnene – slik at det blir lettere å svelge legemidlet naturlig. Trykk stampelet langsomt inn.
- Sett flaskekorken på og lukk flasken godt – la adapteren forbli i flasken.

Ved behov kan VITRAKVI gis gjennom en ernæringssonde via nesen eller magen. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier om hvordan dette kan gjøres.

Dersom du tar for mye av VITRAKVI

Snakk med lege, apotek eller sykepleier, eller dra til sykehuset umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta VITRAKVI

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose eller dersom du kaster opp etter inntak av dette legemidlet. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med VITRAKVI

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Det er viktig å ta VITRAKVI så lenge legen din ber deg om det.

Snakk med lege umiddelbart dersom du ikke klarer å ta legemidlet slik legen din har forskrevet. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du skal **kontakte legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av følgende **alvorlige bivirkninger**:

- svimmelhet (svært vanlig bivirkning, forekommer hos flere enn 1 av 10 personer), prikking/stikking, nummenhet eller brennende følelse i hender og føtter, problemer med å gå normalt (vanlig bivirkning, forekommer hos opptil 1 av 10 personer). Dette kan være symptomer på **nevrologiske problemer**.

Det kan hende at legen velger å redusere dosen eller avbryte behandlingen midlertidig eller stoppe behandlingen helt.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- du er blek og kjenner at hjertet banker. Dette kan være symptomer på lavt antall røde blodceller (anemi)
- influensalignende symptomer, inkludert feber. Dette kan være symptomer på lavt antall hvite blodceller (nøytropeni, leukopeni)
- kvalme eller oppkast
- forstoppelse
- muskelsmerter (myalgi)
- utmattethet (fatigue)
- vektøkning.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- smaksendring (dysgeusi)
- muskelsvakhet
- økt nivå av «alkalisk fosfatase» i blodprøver (svært vanlig hos barn).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VITRAKVI

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Når flasken er åpnet må du bruke legemidlet innen 30 dager.
- Ikke ta legemidlet dersom flasken eller flaskekorken ser ut til å være skadet eller dersom flasken er lekk.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VITRAKVI

Virkestoffet er larotrektinib.

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 20 mg larotrektinib (som sulfat).

Andre innholdsstoffer er:

- Renset vann
- Sukrose
- Hydroksypropylbetadeks
- Glyserol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Natriumsitrat (E 331)
- Natriumdihydrogenfosfatdihydrat (E 339)
- Sitronsyre (E 330)
- Propylenglykol (E 1520)
- Kaliumsorbat (E 202)
- Metylparahydroksybenzoat (E 218)
- Fruktsmak, sitrus
- Naturlige smaksstoffer

Se «VITRAKVI inneholder» i avsnitt 2 for mer informasjon.

Hvordan VITRAKVI ser ut og innholdet i flasken

VITRAKVI er en klar gul til oransje mikstur, oppløsning.

Hver eske inneholder 1 barnesikret flaske som inneholder 100 ml mikstur, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: + 420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.