

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VITRAKVI 25 mg hårda kapslar  
VITRAKVI 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### VITRAKVI 25 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller larotrektinibulfat, motsvarande 25 mg larotrektinib.

### VITRAKVI 100 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller larotrektinibulfat, motsvarande 100 mg larotrektinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

### VITRAKVI 25 mg hårda kapslar

Vit, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel, storlek 2 (18 mm lång x 6 mm bred), märkt med BAYER-kors och "LARO 25 mg" i blå tryckfärg på kapselns underdel.

### VITRAKVI 100 mg hårda kapslar

Vit, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel, storlek 0 (22 mm lång x 7 mm bred), märkt med BAYER-kors och "LARO 100 mg" i blå tryckfärg på kapselns underdel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VITRAKVI som monoterapi är avsett för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*)-genen,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och
- som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VITRAKVI ska initieras av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Förekomsten av en *NTRK*-genfusion ska bekräftas med ett validerat test innan behandling med VITRAKVI påbörjas.

## Dosering

### *Vuxna*

Rekommenderad dos till vuxna är 100 mg larotreklinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

### *Pediatrik population*

Dosering till pediatrika patienter baseras på kroppsyta. Rekommenderad dos till pediatrika patienter är 100 mg/m<sup>2</sup> larotreklinib två gånger dagligen, med en högsta dos på 100 mg, tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

### *Glömd dos*

Om en dos glöms ska patienten inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en glömd dos. Patienten ska ta nästa dos som planerat. Om patienten kräks efter dosintag ska patienten inte ta en ny dos för att kompensera för den uppkastade dosen.

### *Dosmodifikation*

Vid biverkningar av grad 2 kan fortsatt behandling vara lämplig, dock behövs en noggrann övervakning för att säkerställa att toxiciteten inte förvärras. Hos patienter med förhöjt ALAT och/eller ASAT av grad 2 ska värdena kontrolleras med flera laborietester med en till två veckors mellanrum, för att fastställa om ett behandlingsuppehåll eller en dosminskning krävs.

Vid biverkningar av grad 3 eller 4:

- Behandling med VITRAKVI ska sättas ut tillfälligt tills biverkningen har gått tillbaka eller förbättrats till baseline eller grad 1. Om biverkningen går tillbaka inom 4 veckor, återuppta behandlingen vid nästa dosmodifikation.
- Behandling med VITRAKVI ska sättas ut permanent om en biverkning inte går tillbaka inom 4 veckor.

Rekommenderade dosmodifikationer för VITRAKVI vid biverkningar ges i tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderade dosmodifikationer för VITRAKVI vid biverkningar**

<b>Dosmodifikation</b>	<b>Vuxna och pediatrika patienter med en kroppsyta på minst 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Pediatrika patienter med en kroppsyta på mindre än 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Första</b>	75 mg två gånger dagligen	75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen
<b>Andra</b>	50 mg två gånger dagligen	50 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen
<b>Tredje</b>	100 mg en gång dagligen	25 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatrika patienter som får 25 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen ska stå kvar på denna dos även om kroppsytan blir större än 1,0 m<sup>2</sup> under behandlingens gång. Maximal dos ska vara 25 mg två gånger dagligen vid den tredje dosmodifikationen.

Behandling med VITRAKVI ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar VITRAKVI efter tre dosmodifikationer.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Startdosen av VITRAKVI ska minskas med 50 % hos patienter med måttligt (Child-Pugh B) till gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare*

Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare är nödvändig ska VITRAKVI-dosen minskas med 50 %. Efter att hämmaren har satts ut i 3 till 5 elimineringshalveringstider ska behandling med VITRAKVI återinsättas med den dos som togs innan CYP3A4-hämmaren sattes in (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

VITRAKVI är avsett för oral användning.

VITRAKVI finns tillgängligt som kapsel eller oral lösning vilka har motsvarande oral biotillgänglighet och är sinsemellan utbytbara.

Patienten ska instrueras att svälja kapseln hel med ett glas vatten. På grund av den bittra smaken ska kapseln inte öppnas, tuggas eller krossas.

Kapslarna kan tas med eller utan föda men ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Effekt oberoende av tumörtyp

Fördelarna med VITRAKVI har konstaterats i enarmade studier som omfattade en relativt liten grupp av patienter vilkas tumörer uppvisar *NTRK*-genfusioner. Gynnsamma effekter av VITRAKVI-användning har visats baserat på total responsfrekvens och responsduration för ett begränsat antal tumörtyper. Effekten kan vara kvantitativt olika beroende på tumörtyp, såväl som på samtidiga genetiska förändringar (se avsnitt 5.1). Av dessa skäl bör VITRAKVI endast användas om det inte finns några behandlingsalternativ för vilka klinisk fördel har konstaterats, eller om sådana behandlingsalternativ redan har uttömts (dvs det finns inga tillfredställande behandlingsalternativ).

#### Neurologiska reaktioner

Neurologiska reaktioner inklusive yrsel, gångstörningar och parestesi rapporterades hos patienter som fick larotrektrinib (se avsnitt 4.8). Flertalet neurologiska reaktioner debuterade inom behandlingens första tre månader. Beroende på symtomens svårighetsgrad och ihärdighet ska dosreduktion, behandlingsuppehåll eller permanent utsättning av VITRAKVI övervägas (se avsnitt 4.2).

#### Transaminasstegringar

Förhöjt ALAT och ASAT rapporterades hos patienter som fick larotrektrinib (se avsnitt 4.8). Flertalet av ALAT- och ASAT-ökningarna förekom under behandlingens första 3 månader. Leverfunktionen inklusive ALAT- och ASAT-värden ska kontrolleras före den första dosen och månadsvis under behandlingens första 3 månader. Därefter regelbundet under behandlingen, med mer frekventa tester hos patienter som utvecklar transaminasstegringar. Gör behandlingsuppehåll eller sätt

ut VITRAKVI permanent beroende på svårighetsgraden. Vid återinsättning efter behandlingsuppehåll ska VITRAKVI-dosen ändras (se avsnitt 4.2).

#### Samtidig administrering med CYP3A4/P-gp-inducerare

Undvik samtidig administrering av starka till måttliga CYP3A4/P-gp-inducerare med VITRAKVI på grund av risk för minskad exponering (se avsnitt 4.5).

#### Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket säker preventivmetod medan de tar VITRAKVI och i minst en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila män med en icke-gravid, fertil kvinnlig partner ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av andra substanser på larotrektinib

##### *Effekt av CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare på larotrektinib*

Larotrektinib är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI och starka CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol eller grapefrukt) kan öka plasmakoncentrationer av larotrektinib (se avsnitt 4.2).

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av en engångsdos på 100 mg VITRAKVI och 200 mg itraconazol (en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare) en gång dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib 2,8- respektive 4,3-faldigt.

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av 100 mg VITRAKVI som engångsdos och 600 mg rifampin som engångsdos (en P-gp- och BCRP-hämmare) ökade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib 1,8- respektive 1,7-faldigt.

##### *Effekt av CYP3A- och P-gp-inducerare på larotrektinib*

Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga CYP3A- och P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin eller johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av larotrektinib och ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av en engångsdos på 100 mg VITRAKVI och 600 mg rifampin (en stark CYP3A- och P-gp-inducerare) två gånger dagligen i 11 dagar minskade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib med 71 % respektive 81 %. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande effekten av en måttlig inducerare, men en minskning av larotrektinib-koncentration är förväntad.

#### Effekter av larotrektinib på andra substanser

##### *Effekter av larotrektinib på CYP3A-substrat*

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av VITRAKVI (100 mg två gånger dagligen i 10 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam 1,7-faldigt jämfört med enbart midazolam, vilket visar att larotrektinib är en svag CYP3A-hämmare.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt intervall (t.ex. alfentanil, ciklosporin, dihydroerotamin, ergotamin, fentanyl, pimosid, kinidin, sirolimus eller takrolimus) hos patienter som tar VITRAKVI. Om samtidig användning av dessa CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt intervall är nödvändig hos patienter som tar VITRAKVI kan dosminskning av CYP3A-substratet behövas på grund av biverkningar.

#### *Effekter av larotrectinib på CYP2B6-substrat*

*In vitro*-studier visar att larotrectinib inducerar CYP2B6. Samtidig administrering av larotrectinib och CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz) kan minska deras koncentration.

#### *Effekter av larotrectinib på andra transportörs substrat*

*In vitro*-studier tyder på att larotrectinib är en hämmare av OATP1B1. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med OATP1B1-substrat. Det går därmed inte att utesluta om samtidig administrering av larotrectinib med OATP1B1-substrat (t.ex. valsartan, statiner) kan öka deras koncentration.

#### *Effekter av larotrectinib på substrat av PXR-reglerade enzymer*

*In vitro*-studier indikerar att larotrectinib är en svag inducerare av PXR-reglerade enzymer (t ex CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av larotrectinib med CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrat (t ex repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan minska koncentrationen.

#### *Hormonella preventivmedel*

Det är för närvarande inte känt om larotrectinib kan minska effekten av systemverkande hormonella preventivmedel. Därför ska kvinnor som använder systemverkande preventivmedel rådas att dessutom använda en barriärmetod.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Baserat på verkningsmekanismen kan fosterskador inte uteslutas när larotrectinib administreras till en gravid kvinna. Fertila kvinnor ska lämna ett graviditetstest innan behandling med VITRAKVI påbörjas.

Fertila kvinnor ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen. Eftersom det för närvarande inte är känt om larotrectinib kan minska effekten av systemverkande hormonella preventivmedel ska kvinnor som använder systemverkande hormonella preventivmedel rådas att dessutom använda en barriärmetod. Fertila män med en icke-gravid, fertil kvinnlig partner ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av larotrectinib i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VITRAKVI under graviditet.

### Amning

Det är okänt om larotrectinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med VITRAKVI och i 3 dagar efter den sista dosen.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av larotrectinib på fertilitet. Inga relevanta effekter på fertilitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VITRAKVI har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet har rapporterats hos patienter som får larotrektinib, mestadels av grad 1 och 2 under behandlingens första 3 månader. Detta kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner under denna period. Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de är rimligen säkra på att VITRAKVI inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) av VITRAKVI var, i fallande frekvensordning, förhöjt ALAT (32 %), trötthet (30 %), förstoppning (29 %), förhöjt ASAT (27 %), yrsel (26 %), kräkningar (23 %), anemi (23 %) och illamående (22 %).

Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna minskat neutrofilantal (1 %), förhöjt ALAT (1 %) och förhöjt ASAT ( $< 1\%$ ). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi, viktökning, trötthet, yrsel, parestesi, muskelsvaghet, illamående, myalgi, gångstörningar, kräkningar och minskat antal leukocyter. Alla rapporterade biverkningar av grad 3 uppkom hos mindre än 5 % av patienterna, med undantag av anemi (8 %).

Permanent utsättning av VITRAKVI för behandlingsutlösta biverkningar oavsett orsak förekom hos 5 % av patienterna (ett fall vardera av ALAT-ökning, ASAT-ökning, kolangiokarcinom, gångstörningar, tarmperforation, gulsot, progression av malign tumör, minskat neutrofilantal, tunntarmsobstruktion, ryggmärgskompression och virusinfektion). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

##### Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 196 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT). Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 37,5 år (intervall: 0,1 till 84) med 37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen (n=196) var 9,3 månader (intervall: 0,10 till 51,6).

Biverkningar rapporterade hos patienter (n=196) behandlade med VITRAKVI visas i tabell 2 och tabell 3.

Biverkningarna klassificeras enligt organklass.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (total säkerhetspopulation, n=196)**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Alla grader	Grad 3 och 4
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	
	Vanliga		Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) <sup>a</sup>
	Mindre vanliga		Minskat antal leukocyter (leukopeni)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Yrsel	
	Vanliga	Gångstörningar Parestesi	Yrsel Parestesi
	Mindre vanliga		Gångstörningar
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar	
	Vanliga	Dysgeusi <sup>b</sup>	
	Mindre vanliga		Illamående Kräkningar
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet
<b>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet	
	Vanliga		Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) <sup>a</sup> Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) <sup>a</sup> Viktökning (onormal viktuppgång)

<sup>a</sup> Biverkningar av grad 4 rapporterades

<sup>b</sup> Läkemedelsbiverkningen dysgeusi innefattar de föredragna termerna ”dysgeusi” och ”smakstörning”.



**Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=73); alla grader**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=29) <sup>a</sup>	Barn (n=30) <sup>b</sup>	Ungdomar (n=14) <sup>c</sup>	Pediatrika patienter (n=73)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga			Yrsel	
	Vanliga		Yrsel Parestesi Gångstörningar	Parestesi	Yrsel Parestesi Gångstörningar
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar	Illamående Förstoppning Kräkningar	Illamående Kräkningar	Illamående Förstoppning Kräkningar
	Vanliga		Dysgeusi	Förstoppning	Dysgeusi
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	Vanliga		Myalgi Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet
<b>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas
	Vanliga		Viktökning (onormal viktuppgång)	Viktökning (onormal viktuppgång)	

<sup>a</sup> Spädbarn/småbarn (28 dagar till 23 månader): två biverkningar av grad 4 gällande minskat antal neutrofiler (neutropeni) rapporterades. Biverkningar av grad 3 inkluderade sju fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), tre fall av anemi, tre fall av viktökning (onormal viktuppgång) och ett fall vardera av förhöjt ALAT och kräkningar.

<sup>b</sup> Barn (2 till 11 år): inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Tre rapporterade grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni) och ett fall vardera av parestesi och myalgi.

<sup>c</sup> Ungdomar (12 till <18 år): inga biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades.

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Neurologiska reaktioner*

I den totala säkerhetsdatabasen (n=196) var den högsta observerade biverkningsgraden för neurologiska reaktioner grad 3, vilken observerades hos fem patienter (3 %) och omfattade yrsel (två patienter, 1 %), parestesi (två patienter, 1 %) och gångstörningar (en patient, < 1 %). Den totala incidensen var 26 % för yrsel, 8 % för parestesi och 4 % för gångstörningar. Neurologiska reaktioner som ledde till dosmodifikation omfattade yrsel (2 %), parestesi (1 %) och gångstörningar (< 1 %). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av gångstörningar av grad 3. I samtliga fall utom ett kunde patienter med konstaterad antitumoraktivitet som krävde en dosminskning fortsätta behandlingen med lägre dos och/eller längre doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

### *Transaminasstegringar*

I den totala säkerhetsdatabasen (n=196) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 2 patienter (1 %) och förhöjt ASAT hos 1 patient (< 1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 4 (2 %) respektive 2 (1 %) av patienterna. Flertalet grad 3-ökningar var övergående och uppträdde under den första eller andra behandlingsmånaden och hade gått tillbaka till grad 1 vid månad 3-4. Förhöjt ALAT och ASAT av grad 2 observerades hos 10 (5 %) respektive 8 (4 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 47 (24 %) respektive 41 (21 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer förekom hos 10 patienter (5 %) respektive 8 patienter (4 %) (se avsnitt 4.4). Inga patienter avbröt behandlingen permanent på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3-4.

## Ytterligare information om särskilda populationer

### *Pediatrika patienter*

Av de 196 patienter som behandlades med VITRAKVI var 73 patienter (37 %) i åldern 28 dagar till 18 år. Av dessa 73 patienter var 40 % 28 dagar till < 2 år (n=29), 41 % var 2 år till < 12 år (n=30) och 19 % var 12 år till < 18 år (n=14). Säkerhetsprofilen för den pediatrika populationen (< 18 år) överensstämde med den för den vuxna populationen avseende typer av rapporterade biverkningar. Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2 (se tabell 3) och försvann utan dosmodifikation eller utsättning av VITRAKVI. Biverkningarna kräkningar (38 % jämfört med 15 % hos vuxna), minskat antal leukocyter (16 % jämfört med 11 % hos vuxna), minskat antal neutrofiler (27 % jämfört med 7 % hos vuxna) och förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (12 % jämfört med 4 % hos vuxna) rapporterades oftare hos pediatrika patienter jämfört med hos vuxna.

### *Äldre*

Av de 196 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 35 patienter (18 %) 65 år eller äldre och 10 patienter (5 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningen gångstörningar (11 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) förekom oftare hos patienter som var 65 år eller äldre.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med VITRAKVI. Symtom på överdosering har inte fastställts. I händelse av överdosering ska läkare vidta allmänna understödande åtgärder och ge symtomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE53.

#### Verkningsmekanism

Larotreklinib är en adenosintrifosfat-(ATP)-kompetitiv och selektiv tropomyosinreceptorkinas-(TRK)-hämmare som specifikt tagits fram för att undvika aktivitet med icke-avsedda kinaser. Målet för larotreklinib är TRK-familjen av proteiner inklusive TRKA, TRKB och TRKC som kodas av *NTRK1*-, *NTRK2*- respektive *NTRK3*-genen. I en bred panel med renade enzymanalysen hämmade larotreklinib TRKA, TRKB och TRKC med IC<sub>50</sub>-värden på 5-11 nM. Den enda andra kinasaktiviteten förekom vid koncentrationer som var 100 gånger högre. I *in vitro*- och *in vivo*-tumörmodeller uppvisade larotreklinib antitumöraktivitet i celler med konstitutiv aktivering av TRK-proteiner som ett resultat av genfusioner, borttagande av en proteinreglerande domän eller i celler med överuttryck av TRK-protein.

Genfusion inom läsramen till följd av omarrangerade kromosomer i de mänskliga generna *NTRK1*, *NTRK2* och *NTRK3* leder till bildandet av onkoga TRK-fusionsproteiner. De nya chimära fusionsonkogenproteiner som bildas uttrycks okontrollerat vilket driver på konstitutiv kinasaktivitet, vilket i sin tur aktiverar nedströms cellsignalvägar involverade i cellproliferation och överlevnad med TRK-fusionspositiv cancer som följd.

Förvärvade resistensmutationer efter progression på TRK-hämmare har observerats. Larotreklinib hade minimal aktivitet i cellinjer med punktmutationer i TRKA-kinasdomänen, inklusive den kliniskt identifierade förvärvade resistensmutationen, G595R. Punktmutationer i TRKC-kinasdomänen med kliniskt identifierad förvärvad resistens mot larotreklinib inkluderar G623R, G696A och F617L.

De molekylära orsakerna till primär resistens mot larotreklinib är inte kända. Det är därför inte känt om närvaron av en samtidig onkogen driver i tillägg till en *NTRK*-genfusion påverkar effekten av TRK-inhibering. Den uppmätta påverkan av samtidiga genomiska förändringar på larotreklinibs effekt ges nedan (se klinisk effekt).

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Hjärtelektrofysiologi*

Hos 36 friska vuxna försökspersoner som fick engångsdoser på mellan 100 mg och 900 mg orsakade VITRAKVI inte någon kliniskt relevant QT-förlängning.

Dosen på 200 mg motsvarar en maximal exponering (C<sub>max</sub>) liknande den som observeras med larotreklinib 100 mg två gånger dagligen vid jämvikt. En QTcF-förkortning observerades med VITRAKVI-dosering med en maximal genomsnittlig effekt observerad mellan 3 och 24 timmar efter C<sub>max</sub> med en minskning av det geometriska medelvärdet för QTcF från baseline på -13,2 msec (från -10 till -15,6 msec). Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

#### Klinisk effekt

##### *Översikt av studier*

Säkerhet och effekt för VITRAKVI studerades i tre öppna, kliniska, enarmade multicenterstudier på vuxna och pediatrika cancerpatienter (tabell 4). Studierna pågår fortfarande.

Patienter med och utan dokumenterad *NTRK*-genfusion fick delta i studie 1 och studie 3 (SCOUT). Endast patienter med TRK-fusionspositiv cancer fick skrivas in i studie 2 (NAVIGATE). Den poolade första analysuppsättningen för effekt omfattar 164 patienter med TRK-fusionspositiv cancer som ingått i någon av de tre studierna och som hade mätbar sjukdom bedömd enligt RECIST v1.1, en icke-CNS primärtumör och som fått minst en dos larotreklinib innan juli 2019. Inklusionskrav var tidigare standardbehandling lämplig för tumörtyp och sjukdomsstadium eller, enligt prövarens bedömning,

föreliggande behov av radikal kirurgi (amputation av extremitet, facial resektionskirurgi eller ingrepp med förlamning som följd) eller att det var osannolikt att de skulle tolerera eller uppleva kliniskt meningsfull nytta av tillgängliga standardbehandlingar i ett framskridet sjukdomsstadium. De viktigaste effektmått var total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR), fastställd av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC).

Dessutom behandlades 24 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Alla patienter med primär CNS-tumör hade tidigare behandlats för cancer (kirurgi, radioterapi och/eller tidigare systemisk behandling).

Tumörresponsen bedömdes av prövaren med användning av RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifieringen av *NTRK*-genfusioner genomfördes med de molekylära testmetoderna: Next Generation Sequencing (NGS) använd för 166 patienter, omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) använd för 9 patienter, fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) använd för 12 patienter och NanoString DNA-mikromatrisanalys använd för 1 patient som rutinmässigt genomfördes vid godkända laboratorier.

**Tabell 4: Kliniska studier som bidrar till effektanalyserna av solida och primära CNS-tumörer**

Studiens namn, design och patientpopulation	Dos och formulering	Tumörtyper i effektanalysen	n
<b>Studie 1</b> NCT02122913  <ul style="list-style-type: none"> <li>• En fas I, öppen, doseskalerings- och expansionsstudie; i expansionsfasen krävdes tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> <li>• Vuxna patienter (<math>\geq 18</math> år) med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> </ul>	Doser upp till 200 mg en eller två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=4) Spotkörteltumör (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarkom, mjukvävnad (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b,c</sup> Okänd primärtumör (n=1)	13
<b>Studie 2 NAVIGATE</b> NCT02576431  <ul style="list-style-type: none"> <li>• En fas 2 multinationell, öppen ”basket study”-studie</li> <li>• Vuxna och pediatrika patienter <math>\geq 12</math> år med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> </ul>	100 mg två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=23) <sup>b</sup> Spotkörteltumör (n=18) Sarkom, mjukvävnad (n=16) NSCLC (n=11) <sup>b,c</sup> Kolorektaltumör (n=8) Primär CNS-tumör (n=7) Melanom (n=6) Brösttumör, icke-sekretorisk (n=3) Brösttumör, sekretorisk (n=2) GIST (n=2) <sup>a</sup> Gallvägstumör (n=2) Bukspotkörteltumör (n=2) SCLC (n=1) <sup>b,d</sup> Blindtarmstumör (n=1) Sarkom, skelett (n=1) Levertumör <sup>e</sup> (n=1) Prostatatumör (n=1)	105
<b>Studie 3 SCOUT</b> NCT02637687  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalerande expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom</li> <li>• Pediatrika patienter <math>\geq 1</math> månad till 21 år med framskriden cancer eller med primär CNS-tumör</li> </ul>	Doser upp till 100 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=32) Sarkom, mjukvävnad (n=18) Primär CNS-tumör (n=17) Sarkom, skelett (n=1) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=1) Melanom (n=1)	70
Totalt antal patienter (n)*			188

\* består av 164 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 24 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör samt primitiv neuroektodermal tumör) med prövarbedömd tumörrespons

<sup>a</sup> GIST: gastrointestinal stromatumör

<sup>b</sup> hjärnmetastaser observerade hos 6 patienter med NSCLC, 4 patienter med tyreoidasjukdom, 2 patienter med melanom, 1 patient med SCLC och 1 patient med brösttumör (icke-sekretorisk)

<sup>c</sup> NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

<sup>d</sup> SCLC: småcelligt lungkarcinom

<sup>e</sup> hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 164 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 42 år (intervall 0,1-84 år); 34 % < 18 år och 66 %  $\geq 18$  år; 77 % vita och 49 % män; ECOG PS 0-1 (86 %), 2 (12 %) eller 3 (2 %). Nitiofyra procent av

patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 77 % fått tidigare systemisk behandling med i median 1 tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugotvå procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 164 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (22 %), infantilt fibrosarkom (20 %), sköldkörtelcancer (16 %), spottkörteltumör (13 %) och lungcancer (8 %).

Karakteristika vid baseline för de 24 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 8 år (intervall 1,3-79 år); 20 patienter < 18 år och 4 patienter ≥ 18 år; 19 vita patienter; 11 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (22 patienter) eller 2 (1 patient). Alla patienter hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Patienterna hade i median fått 1 tidigare systemisk behandlingsregim.

#### Effektresultat

De poolade effektresultaten för total responsfrekvens, responsduration och tid till första respons i den första analyspopulationen (n=164) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=24) som resulterade i den poolade populationen (n=188), visas i tabell 5 och tabell 6.

**Tabell 5: Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer**

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=164) <sup>a</sup>	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=188) <sup>a,b</sup>
<b>Total responsfrekvens (ORR) % (n)</b> [95 % KI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Komplett respons (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Patologisk komplett respons <sup>c</sup>	5 % (8)	4 % (8)
Partiell respons (PR)	49 % (80)	44 % (83) <sup>d</sup>
<b>Tid till första respons (median, månader)</b> [intervall]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
<b>Responsduration (median, månader)</b> [intervall]	EU [0,0+, 50,6+]	EU [0,0+, 50,6+]
% med duration ≥ 12 månader	76 %	74 %
% med duration ≥ 24 månader	67 %	65 %

EU: ej uppnådd

+ betecknar pågående

<sup>a</sup> Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (164 patienter).

<sup>b</sup> Prövarbedömning med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (24 patienter).

<sup>c</sup> Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotrektrinib och därefter genomgick kirurgisk resektion, varefter inga livsdugliga cancerceller och negativa marginaler påvisades vid postoperativ patologisk bedömning. Den bästa preoperativa responsen hos dessa patienter omklassificerades som patologisk CR efter kirurgi enligt RECIST v.1.1.

<sup>d</sup> Ytterligare 1 % (2 patienter med primära CNS-tumörer) uppvisade partiell respons, ska bekräftas.

**Tabell 6: Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyyp**

Tumörtyyp	Patienter r (n=188)	ORR		DOR		
		%	95 % KI	månader		Intervall (månader)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkom, mjukvävnad <sup>a</sup>	36	81 %	64 %; 92 %	69 %	69 %	0,0+; 50,6+
Infantilt fibrosarkom <sup>a</sup>	32	97 %	84 %; 100 %	72 %	63 %	1,6+; 28,6+
Sköldkörteltumör <sup>a</sup>	27	56 %	35 %; 75 %	93 %	58 %	3,7+; 32,9
Primär CNS-tumör <sup>b</sup>	24	21 %	7 %; 42 %	EU	EU	1,7+; 10,1+
Spottkörteltumör <sup>a</sup>	21	86 %	64 %; 97 %	94 %	87 %	1,9+; 44,7+
Lungcancer <sup>a</sup>	13	77 %	46 %; 95 %	62 %	62 %	3,7; 36,8+
Koloncancer <sup>a</sup>	8	38 %	9 %; 76 %	50 %	EU	5,4+; 20,7+
Melanom <sup>a</sup>	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	EU	1,9+; 23,2+
Brösttumör <sup>a,c</sup>	5	60 %	15 %; 95 %	EU	EU	5,6+; 9,2+
Gastrointestinal stromatumör <sup>a</sup>	4	100 %	40 %; 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Sarkom, skelett <sup>a</sup>	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarcinom <sup>a</sup>	2	SS; EB	ET	ET	ET	ET
Bukspottkörteltumör <sup>a</sup>	2	SS; SS	ET	ET	ET	ET
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom <sup>a</sup>	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	EU	20,8+
Okänd primärtumör	1	100 %	3 %; 100 %	0 %	0 %	7,4
Blindtarmstumör <sup>a</sup>	1	SS	ET	ET	ET	ET
Levertumör	1	EB	ET	ET	ET	ET
Prostatatumör	1	PS	ET	ET	ET	ET

DOR: responsduration

ET: ej tillämpligt på grund av litet antal eller utebliven respons

EB: ej beräkningsbar

EU: ej uppnådd

PS: progressiv sjukdom

SS: stabil sjukdom

+ betecknar pågående respons

<sup>a</sup> Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1.

<sup>b</sup> Patienter med en primär CNS-tumör utvärderades genom prövarbedömning enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

<sup>c</sup> Varav 3 patienter med icke-sekretorisk (1 komplett respons, 1 partiell respons och 1 progressiv sjukdom) och 2 patienter med sekretorisk brösttumör (1 partiell respons och 1 stabil sjukdom).

Då TRK-fusionspositiv cancer är sällsynt studerades patienter över flera tumörtyper med ett begränsat antal patienter för vissa tumörtyper, vilket ledde till osäkerhet kring ORR-beräkningen per tumörtyyp. Det är möjligt att ORR för den totala populationen inte återspeglar den förväntade responsen för en specifik tumörtyyp.

I den vuxna subpopulationen (n=109) var ORR 63 %. I den pediatrika subpopulationen (n=55) var ORR 91 %.

Hos 165 patienter med bred molekylär karakterisering före larotreklinib-behandling var ORR 58 % hos 79 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 74 % hos 86 patienter utan andra genomiska förändringar.

## Poolad första analysuppsättning

Den poolade analysuppsättningen bestod av 164 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 14,7 månader (intervall: 0,10 till 51,6 månader) baserat på brytdatum i juli 2019. Fyrtiofyra procent av patienterna hade fått VITRAKVI i 12 månader eller mer och 21 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer, med pågående uppföljning vid tidpunkten för analysen.

Vid tidpunkten för analysen hade median responsduration inte uppnåtts, uppskattningsvis 76 % [95 % KI: 67, 85] av responserna varade i 12 månader eller mer och 67 % [95 % KI: 55, 78] av responserna varade i 24 månader eller mer. Nittio procent (90 %) [95 % KI: 85, 95] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart och 82 % [95 % KI: 75, 90] var vid liv efter två år då median för total överlevnad ännu inte uppnåtts. Median progressionsfri överlevnad var 33,4 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 66 % [95 % KI: 58, 74] efter 1 år och 58 % [95 % KI: 48, 67] efter 2 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 68 %.

## Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 5 (21 %) av de 24 patienterna med primär CNS-tumör, varav 2 (8 %) av de 24 patienterna uppnådde komplett respons och 3 patienter (12,5 %) uppnådde partiell respons. Hos ytterligare 2 patienter (8 %) observerades partiell respons som ännu inte bekräftats. Vidare hade 15 patienter (63 %) stabil sjukdom. Två patienter (8 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,2 och 21,4 månader och behandlingen var pågående hos 15 av 24 patienter, varav en patient fick behandling efter sjukdomsprogression.

## Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Hos cancerpatienter som fick VITRAKVI-kapslar uppnåddes högsta plasmanivåer ( $C_{max}$ ) av larotreklinib cirka 1 timme efter dosering. Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) är cirka 3 timmar och steady state uppnås inom 8 dagar med en 1,6-faldig systemisk ackumulation. Vid den rekommenderade dosen på 100 mg tagen två gånger dagligen var det aritmetiska medelvärdet ( $\pm$  standardavvikelse) för  $C_{max}$  och daglig AUC vid steady state hos vuxna  $914 \pm 445$  ng/ml respektive  $5410 \pm 3813$  ng\*tim/ml. *In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte är ett substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

*In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance av substrat för dessa CYP.

*In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte hämmar transportörerna BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 och MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance av substrat för dessa transportörer.



## Absorption

VITRAKVI finns tillgängligt som kapsel eller oral lösning.

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för larotrektinib var 34 % (intervall: 32 % till 37 %) efter en oral engångsdos på 100 mg. Hos friska vuxna försökspersoner var AUC för larotrektinib i formulering som oral lösning liknande den för larotrektinib i kapsel, med 36 % högre  $C_{max}$  för den orala lösningen.  $C_{max}$  för larotrektinib reducerades med cirka 35 % och ingen effekt på AUC sågs hos friska frivilliga försökspersoner som gavs VITRAKVI efter en fettrik och kaloririk måltid jämfört med  $C_{max}$  och AUC efter fasta under natten.

### *Effekter av substanser som ökar gastriskt pH på larotrektinib*

Larotrektinib har pH-beroende löslighet. *In vitro*-studier visar att i vätskevolymerna relevanta för magtarmkanalen är larotrektinib fullt lösligt över magtarmkanalens hela pH-intervall. Det är därför osannolikt att larotrektinib påverkas av pH-modifierande substanser.

## Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen för larotrektinib hos friska vuxna försökspersoner var 48 l efter intravenös administrering av en i.v. mikrotracer tillsammans med en 100 mg oral dos. Bindning av larotrektinib till humana plasmaproteiner *in vitro* var cirka 70 % och var oberoende av läkemedelskoncentrationen. Koncentrationsförhållandet blod:plasma var cirka 0,9.

## Metabolism

Larotrektinib metaboliserades huvudsakligen av CYP3A4/5 *in vitro*. Efter oral administrering av en 100 mg engångsdos med radioaktivt märkt larotrektinib till friska vuxna försökspersoner var de främsta cirkulerande radioaktivt märkta läkemedelskomponenterna oförändrat larotrektinib (19 %) och en O-glukoronid som bildas efter borttagning av hydroxypyrolidin-ureadelen (26 %).

## Eliminering

Halveringstiden för larotrektinib i plasma hos cancerpatienter som fått 100 mg VITRAKVI två gånger dagligen var cirka 3 timmar. Genomsnittligt clearance (CL) var cirka 34 l/tim efter intravenös administrering av en i.v. mikrotracer tillsammans med en 100 mg oral dos VITRAKVI.

## Utsöndring

Efter oral administrering av 100 mg radioaktivt märkt larotrektinib till friska vuxna försökspersoner återfanns 58 % av den administrerade radioaktiviteten i avföringen och 39 % i urinen och när en i.v. mikrotracedos gavs tillsammans med en 100 mg oral dos larotrektinib återfanns 35 % av den administrerade radioaktiviteten i avföring och 53 % i urinen. Fraktionen som utsöndrades som oförändrat läkemedel var 29 % efter en intravenös mikrotracedos, vilket visar att direkt renal utsöndring svarade för 29 % av totalt clearance.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Arean under plasmakoncentration/tidskurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) för larotrektinib efter en engångsdos hos friska frivilliga försökspersoner var dosproportionella upp till 400 mg och något högre än proportionella vid doser på 600 till 900 mg.

## Särskilda populationer

### *Pediatriska patienter*

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) hos pediatrika patienter (1 månad till <3 månader) vid den rekommenderade dosen på 100 mg/m<sup>2</sup> med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen 3 gånger högre än hos vuxna ( $\geq 18$  års ålder) som fått dosen 100 mg två gånger dagligen. Vid den rekommenderade dosen var  $C_{\max}$  hos pediatrika patienter ( $\geq 3$  månader till <12 år) högre än hos vuxna, medan AUC liknade den hos vuxna. För pediatrika patienter äldre än 12 år är det troligt att den rekommenderade dosen ger ett liknande  $C_{\max}$  och AUC som hos vuxna.

Data som definierar exponering hos små barn (1 månad upp till <6 års ålder) vid den rekommenderade dosen är begränsade (n=33).

### *Äldre*

Det finns begränsad mängd data för äldre. PK-data är tillgängliga för endast 2 patienter över 65 år.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion och på friska vuxna försökspersoner (kontroller) med normal leverfunktion matchade för ålder, kroppsmasseindex och kön. Alla försökspersoner fick 100 mg larotreklinib som en engångsdos. En 1,3-, 2-, och 3,2-faldig ökning i  $AUC_{0-\infty}$  för larotreklinib observerades hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion.  $C_{\max}$  sågs öka något med en 1,1-, 1,1- respektive 1,5-faldig ökning.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på försökspersoner med dialyskrävande kronisk njursvikt och på friska frivilliga vuxna försökspersoner (kontroller) med normal njurfunktion matchade för ålder, kroppsmasseindex och kön. Alla försökspersoner fick 100 mg larotreklinib som en engångsdos. En 1,25- respektive 1,46-faldig ökning i  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  för larotreklinib observerades hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion.

### *Andra särskilda populationer*

Kön föreföll inte att påverka larotreklinibs farmakokinetik i kliniskt signifikant grad. Det fanns inte tillräckligt med data för att undersöka den potentiella påverkan som etnisk tillhörighet kan ha på den systemiska exponeringen av larotreklinib.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Systemisk toxicitet

Systemisk toxicitet utvärderades i studier med daglig oral administrering upp till 3 månader till råttor och apor. Dosbegränsande hudlesionser sågs endast hos råttor och var främst orsak till mortalitet och morbiditet. Hudlesionser sågs inte hos apor.

Kliniska tecken på gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande hos apor. Hos råttor observerades allvarlig toxicitet ( $STD_{10}$ ) vid doser motsvarande 1-2 gånger AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Ingen relevant systemisk toxicitet observerades hos apor vid doser motsvarande > 10 gånger AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

### Embryotoxicitet/teratogenicitet

Larotreklinib var inte teratogent eller embryotoxiskt vid daglig dosering under organogenesen till dräktiga råttor och kaniner vid maternotoxiska doser, d.v.s. motsvarande 32 gånger (råtta) och 16 gånger (kanin) AUC för människa vid rekommenderad klinisk dos. Larotreklinib passerar placentan hos båda djurslagen.

## Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med larotrektinib har genomförts. I 3-månaders toxicitetsstudier hade larotrektinib ingen histologisk effekt på reproduktionsorganen hos hanråttor och apor vid de högsta testade doserna, som motsvarade cirka 7 gånger (hanråtta) och 10 gånger (hanapa) AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Larotrektinib hade inte heller någon effekt på spermatogenesis hos råtta.

I en 1-månadsstudie med upprepade doser på råttor observerades färre gulkroppar, ökat brunstintervall och minskad livmodervikt med livmoderatrofi. Dessa effekter var reversibla. Inga effekter på reproduktionsorgan hos honor sågs i 3-månaders toxicitetsstudier på råttor och apor vid doser motsvarande cirka 3 gånger (honråttor) och 17 gånger (honapor) AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

Larotrektinib administrerades till juvenila råttor från postnatal dag (PND) 7 till 70. Mortalitet före avvänjning (före PND 21) observerades vid de höga dosnivåerna motsvarande 2,5 till 4 gånger AUC vid rekommenderad dos. Effekter på tillväxt och nervsystemet sågs vid 0,5 till 4 gånger AUC vid rekommenderad dos. Kroppsviktsökning avtog hos ännu ej avvanda han- och hondjur med en ökning hos honor efter avvänjning mot slutet av exponeringen, medan reducerad kroppsviktsökning sågs hos hanar även efter avvänjning utan återhämtning. Tillväxthämningen hos handjur associerades med fördröjd pubertet. Effekter på nervsystemet (dvs. förändrad bakbensfunktion och, sannolikt, ökad blinkningsfrekvens) uppvisade delvis återhämtning. En sänkt dräktighetsfrekvens rapporterades också trots normal parning vid de höga dosnivåerna.

## Gentoxicitet och karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts med larotrektinib.

Larotrektinib var inte mutagent i analyser av återmutation hos bakterier (Ames test) eller *in vitro*-tester av mutagenes hos däggdjur. Larotrektinib var negativt i mikrokärntest *in vivo* på mus vid den högsta tolererade dosen på 500 mg/kg.

## Säkerhetsfarmakologi

Säkerhetsfarmakologin för larotrektinib utvärderades i flera *in vitro*- och *in vivo*-studier i vilka effekter på det kardiovaskulära systemet, centrala nervsystemet, andningsvägarna och magtarmkanalen hos olika djurslag utvärderades. Larotrektinib hade ingen negativ effekt på hemodynamiska parametrar eller EKG-intervall hos telemetriövervakade apor vid exponering ( $C_{max}$ ) cirka 6 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Larotrektinib orsakade inga kognitiva förändringar hos vuxna djur (råttor, möss, cynomolgusapor) vid exponering ( $C_{max}$ ) minst 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Larotrektinib hade ingen effekt på andningsfunktionen hos råttor vid exponering ( $C_{max}$ ) åtminstone 8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Hos råttor accelererade larotrektinib passagetiden genom tarmen och ökade gastrisk utsöndring och surhetsgrad.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E 171)

#### Tryckbläck

Shellack

Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddande lock av polypropen (PP) med ett värmeförseglingsskikt av polyeten (PE).

Varje kartong innehåller en burk med 56 hårda kapslar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 september 2019

Datum för den senaste förnyelsen:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VITRAKVI 20 mg/ml oral lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral lösning innehåller larotreklinib sulfat, motsvarande 20 mg larotreklinib.

### Hjälpämnen med känd effekt:

En ml oral lösning innehåller 295 mg sackaros, 22 mg sorbitol, 1,2 mg propylenglykol och 0,2 mg metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar gul till orange lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VITRAKVI som monoterapi är avsett för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*)-genen,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och
- som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VITRAKVI ska inledas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Förekomsten av en *NTRK*-genfusion ska bekräftas med ett validerat test innan behandling med VITRAKVI påbörjas.

### Dosering

#### *Vuxna*

Rekommenderad dos till vuxna är 100 mg larotreklinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

#### *Pediatrik population*

Dosering till pediatrika patienter baseras på kroppsytan. Rekommenderad dos till pediatrika patienter är 100 mg/m<sup>2</sup> larotreklinib två gånger dagligen, med en högsta dos på 100 mg, tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

### *Glömd dos*

Om en dos glöms ska patienten inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en glömd dos. Patienten ska ta nästa dos som planerat. Om patienten kräks efter dosintag ska patienten inte ta en ny dos för att kompensera för den uppkastade dosen.

### *Dosmodifikation*

Vid biverkningarna av grad 2 kan fortsatt behandling vara lämplig, dock behövs en noggrann övervakning för att säkerställa att toxiciteten inte förvärras. Hos patienter med förhöjt ALAT och/eller ASAT av grad 2 ska värdena kontrolleras med flera laborietester med en till två veckors mellanrum, för att fastställa om ett behandlingsuppehåll eller en dosminskning krävs.

Vid biverkningar av grad 3 eller 4:

- Behandling med VITRAKVI ska sättas ut tillfälligt tills biverkningen har gått tillbaka eller förbättrats till baseline eller grad 1. Om biverkningen går tillbaka inom 4 veckor, återuppta behandlingen vid nästa dosmodifikation.
- Behandling med VITRAKVI ska sättas ut permanent om en biverkning inte går tillbaka inom 4 veckor.

Rekommenderade dosmodifikationer för VITRAKVI vid biverkningar ges i tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderade dosmodifikationer för VITRAKVI vid biverkningar**

<b>Dosmodifikation</b>	<b>Vuxna och pediatrika patienter med en kroppsytta på minst 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Pediatrika patienter med en kroppsytta på mindre än 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Första</b>	75 mg två gånger dagligen	75 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen
<b>Andra</b>	50 mg två gånger dagligen	50 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen
<b>Tredje</b>	100 mg en gång dagligen	25 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatrika patienter som får 25 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen ska stå kvar på denna dos även om kroppsytan blir större än 1,0 m<sup>2</sup> under behandlingens gång. Maximal dos ska vara 25 mg två gånger dagligen vid den tredje dosmodifikationen.

Behandling med VITRAKVI ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar VITRAKVI efter tre dosmodifikationer.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Startdosen av VITRAKVI ska minskas med 50 % hos patienter med måttligt (Child-Pugh B) till gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare*

Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare är nödvändig ska VITRAKVI-dosen minskas med 50 %. Efter att hämmaren har satts ut i 3 till 5 elimineringshalveringstider ska behandling med VITRAKVI återinsättas med den dos som togs innan CYP3A4-hämmaren sattes in (se avsnitt 4.5).

## Administreringsätt

VITRAKVI är avsett för oral användning.

VITRAKVI finns tillgängligt som kapsel eller oral lösning vilka har motsvarande oral biotillgänglighet och är sinsemellan utbytbara.

Den orala lösningen ska administreras genom munnen med en oral spruta med en volym på 1 ml eller 5 ml eller enteralt med hjälp av nasogastrisk sond.

- För doser under 1 ml ska en 1 ml-spruta användas. Den beräknade dosvolymen ska avrundas till närmaste 0,1 ml.
- För doser på 1 ml och högre ska en 5 ml-spruta användas. Dosvolymen ska beräknas till närmaste 0,2 ml.
- VITRAKVI ska inte blandas med näringsformuleringar om det administreras via nasogastrisk sond. Blandning med näringsformuleringarna kan det leda till tilltäppning av sonden.
- Anvisningar om hur orala sprutor och nasogastriska sonder ska användas finns i avsnitt 6.6.

Den orala lösningen kan tas med eller utan föda men ska inte tas med grapefrukt eller grapefruktjuice.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Effekt oberoende av tumörtyp

Fördelarna med VITRAKVI har konstaterats i enarmade studier som omfattade en relativt liten grupp av patienter vilkas tumörer uppvisar *NTRK*-genfusioner. Gynnsamma effekter av VITRAKVI-användning har visats baserat på total responsfrekvens och responsduration för ett begränsat antal tumörtyper. Effekten kan vara kvantitativt olika beroende på tumörtyp, såväl som på samtidiga genetiska förändringar (se avsnitt 5.1). Av dessa skäl bör VITRAKVI endast användas om det inte finns några behandlingsalternativ för vilka klinisk fördel har konstaterats, eller om sådana behandlingsalternativ redan har uttömts (dvs det finns inga tillfredställande behandlingsalternativ).

#### Neurologiska reaktioner

Neurologiska reaktioner inklusive yrsel, gångstörningar och parestesi rapporterades hos patienter som fick larotrektinib (se avsnitt 4.8). Flertalet neurologiska reaktioner debuterade inom behandlingens första tre månader. Beroende på symtomens svårighetsgrad och ihärdighet ska dosreduktion, behandlingssuppehåll eller permanent utsättning av VITRAKVI övervägas (se avsnitt 4.2).

#### Transaminasstegringar

Förhöjt ALAT och ASAT rapporterades hos patienter som fick larotrektinib (se avsnitt 4.8). Flertalet av ALAT- och ASAT-ökningarna förekom under behandlingens första 3 månader. Leverfunktionen inklusive ALAT- och ASAT-värden ska kontrolleras före den första dosen och månadsvis under behandlingens första 3 månader. Därefter regelbundet under behandlingen, med mer frekventa tester hos patienter som utvecklar transaminasstegringar. Gör behandlingssuppehåll eller sätt ut VITRAKVI permanent beroende på svårighetsgraden. Vid återinsättning efter behandlingssuppehåll ska VITRAKVI-dosen ändras (se avsnitt 4.2).

#### Samtidig administrering med CYP3A4/P-gp-inducerare

Undvik samtidig administrering av starka till måttliga CYP3A4/P-gp-inducerare med VITRAKVI på grund av risk för minskad exponering (se avsnitt 4.5).



## Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en mycket säker preventivmetod medan de tar VITRAKVI och i minst en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila män med en icke-gravid, fertil kvinnlig partner ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

## Viktig information om några innehållsämnen

Sackaros: kan vara skadligt för tänderna. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Sorbitol: patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Natrium: detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Propylenglykol: Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Parahydroxibensoater: kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra substanser på larotrektinib

#### *Effekt av CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare på larotrektinib*

Larotrektinib är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI och starka CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, troleandomycin, vorikonazol eller grapefrukt) kan öka plasmakoncentrationer av larotrektinib (se avsnitt 4.2).

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av en engångsdos på 100 mg VITRAKVI och 200 mg itraconazol (en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare) en gång dagligen i 7 dagar ökade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib 2,8- respektive 4,3-faldigt.

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av 100 mg VITRAKVI som engångsdos och 600 mg rifampin som engångsdos (en P-gp- och BCRP-hämmare) ökade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib 1,8- respektive 1,7-faldigt.

#### *Effekt av CYP3A- och P-gp-inducerare på larotrektinib*

Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga CYP3A- och P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin och johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av larotrektinib och ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av en engångsdos på 100 mg VITRAKVI och 600 mg rifampin (en stark CYP3A- och P-gp-inducerare) två gånger dagligen i 11 dagar minskade  $C_{max}$  och AUC för larotrektinib med 71 % respektive 81 %. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande effekten av en måttlig inducerare, men en minskning av larotrektinib-koncentration är förväntad.

## Effekter av larotrektinib på andra substanser

### *Effekter av larotrektinib på CYP3A-substrat*

Kliniska data från friska vuxna försökspersoner visar att samtidig administrering av VITRAKVI (100 mg två gånger dagligen i 10 dagar) ökade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam 1,7-faldigt jämfört med enbart midazolam, vilket visar att larotrektinib är en svag CYP3A-hämmare.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av CYP3A-substrat med ett snävt terapeutisk intervall (t.ex. alfentanil, ciklosporin, dihydroerotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus eller takrolimus) hos patienter som tar VITRAKVI. Om samtidig användning av dessa CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt intervall är nödvändig hos patienter som tar VITRAKVI kan dosminskning av CYP3A-substratet behövas på grund av biverkningar.

### *Effekter av larotrektinib på CYP2B6-substrat*

*In vitro*-studier visar att larotrektinib inducerar CYP2B6. Samtidig administrering av larotrektinib och CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz) kan minska deras koncentration.

### *Effekter av larotrektinib på andra transportörs substrat*

*In vitro*-studier tyder på att larotrektinib är en hämmare av OATP1B1. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med OATP1B1-substrat. Det går därmed inte att utesluta om samtidig administrering av larotrektinib med OATP1B1-substrat (t ex valsartan, statiner) kan öka deras koncentration.

### *Effekter av larotrectinib på substrat av PXR-reglerade enzymer*

*In vitro*-studier indikerar att larotrectinib är en svag inducerare av PXR-reglerade enzymer (t ex CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av larotrectinib med CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrat (t ex repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan minska koncentrationen.

### *Hormonella preventivmedel*

Det är för närvarande inte känt om larotrektinib kan minska effekten av systemverkande hormonella preventivmedel. Därför ska kvinnor som använder systemverkande preventivmedel rådas att dessutom använda en barriärmetod.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Baserat på verkningsmekanismen kan fosterskador inte uteslutas när larotrektinib administreras till en gravid kvinna. Fertila kvinnor ska lämna ett graviditetstest innan behandling med VITRAKVI påbörjas.

Fertila kvinnor ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen. Eftersom det för närvarande inte är känt om larotrektinib kan minska effekten av systemverkande hormonella preventivmedel ska kvinnor som använder systemverkande hormonella preventivmedel rådas att dessutom använda en barriärmetod. Fertila män med en icke-gravid, fertil kvinnlig partner ska rådas att använda en mycket säker preventivmetod under behandling med VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen.

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av larotrektinib i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VITRAKVI under graviditet.

## Amning

Det är okänt om larotrektinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.  
En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.  
Amning ska avbrytas under behandling med VITRAKVI och i 3 dagar efter den sista dosen.

## Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av larotrektinib på fertilitet. Inga relevanta effekter på fertilitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

VITRAKVI har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet har rapporterats hos patienter som får larotrektinib, mestadels av grad 1 och 2 under behandlingens första 3 månader. Detta kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner under denna period. Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de är rimligen säkra på att VITRAKVI inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.4).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) av VITRAKVI var, i fallande frekvensordning, förhöjt ALAT (32 %), trötthet (30 %), förstoppning (29 %), förhöjt ASAT (27 %), yrsel (26 %), kräkningar (23 %), anemi (23 %) och illamående (22 %).

Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna, minskat neutrofilantal (1 %), förhöjt ALAT (1 %) och förhöjt ASAT ( $< 1\%$ ). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi, viktökning, trötthet, yrsel, parestesi, muskelsvaghet, illamående, myalgi, gångstörningar, kräkningar och minskat antal leukocyter. Alla rapporterade biverkningar av grad 3 uppkom hos mindre än 5 % av patienterna, med undantag av anemi (8 %).

Permanent utsättning av VITRAKVI för behandlingsutlösta biverkningar oavsett orsak förekom hos 5 % av patienterna (ett fall vardera av ALAT-ökning, ASAT-ökning, kolangiokarcinom, gångstörningar, tarmperforation, gulsot, progression av malign tumör, minskat neutrofilantal, tunntarmsobstruktion, ryggmärgskompression och virusinfektion). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

#### Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 196 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT). Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 37,5 år (intervall: 0,1 till 84) med 37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen (n=196) var 9,3 månader (intervall: 0,10 till 51,6).

Biverkningar rapporterade hos patienter (n=196) behandlade med VITRAKVI visas i tabell 2 och tabell 3.

Biverkningarna klassificeras enligt organklass.

Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (total säkerhetspopulation, n=196)**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Alla grader	Grad 3 och 4
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	
	Vanliga		Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) <sup>a</sup>
	Mindre vanliga		Minskat antal leukocyter (leukopeni)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Yrsel	
	Vanliga	Gångstörningar Parestesi	Yrsel Parestesi
	Mindre vanliga		Gångstörningar
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar	
	Vanliga	Dysgeusi <sup>b</sup>	
	Mindre vanliga		Illamående Kräkningar
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet
<b>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet	
	Vanliga		Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) <sup>a</sup> Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) <sup>a</sup> Viktökning (onormal viktuppgång)

<sup>a</sup> Biverkningar av grad 4 rapporterades

<sup>b</sup> Läkemedelsbiverkningen dysgeusi innefattar de föredragna termerna ”dysgeusi” och ”smakstörning”.

**Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=73); alla grader**

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=29) <sup>a</sup>	Barn (n=30) <sup>b</sup>	Ungdomar (n=14) <sup>c</sup>	Pediatrika patienter (n=73)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga			Yrsel	
	Vanliga		Yrsel Parestesi Gångstörningar	Parestesi	Yrsel Parestesi Gångstörningar
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar	Illamående Förstoppning Kräkningar	Illamående Kräkningar	Illamående Förstoppning Kräkningar
	Vanliga		Dysgeusi	Förstoppning	Dysgeusi
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Vanliga		Myalgi Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet
<b>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas
	Vanliga		Viktökning (onormal viktuppgång)	Viktökning (onormal viktuppgång)	

<sup>a</sup> Spädbarn/småbarn (28 dagar till 23 månader): två biverkningar av grad 4 gällande minskat antal neutrofiler (neutropeni) rapporterades. Biverkningar av grad 3 inkluderade sju fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), tre fall av anemi, tre fall av viktökning (onormal viktuppgång) och ett fall vardera av förhöjt ALAT och kräkningar.

<sup>b</sup> Barn (2 till 11 år): inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Tre rapporterade grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni) och ett fall vardera av parestesi och myalgi.

<sup>c</sup> Ungdomar (12 till <18 år): inga biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades.

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Neurologiska reaktioner*

I den totala säkerhetsdatabasen (n=196) var den högsta observerade biverkningsgraden för neurologiska reaktioner grad 3, vilken observerades hos fem patienter (3 %) och omfattade yrsel (två patienter, 1 %), parestesi (två patienter, 1 %) och gångstörningar (en patient, < 1 %). Den totala incidensen var 26 % för yrsel, 8 % för parestesi och 4 % för gångstörningar. Neurologiska reaktioner som ledde till dosmodifikation omfattade yrsel (2 %), parestesi (1 %) och gångstörningar (< 1 %). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av gångstörningar av grad 3. I samtliga fall utom ett kunde patienter med konstaterad antitumoraktivitet som krävde en dosminskning fortsätta behandlingen med lägre dos och/eller längre doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

### *Transaminasstegringar*

I den totala säkerhetsdatabasen (n=196) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 2 patienter (1 %) och förhöjt ASAT hos 1 patient (< 1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 4 (2 %) respektive 2 (1 %) av patienterna. Flertalet grad 3-ökningar var övergående och uppträdde under den första eller andra behandlingsmånaden och hade gått tillbaka till grad 1 vid månad 3-4. Förhöjt ALAT och ASAT av grad 2 observerades hos 10 (5 %) respektive 8 (4 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 47 (24 %) respektive 41 (21 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer förekom hos 10 patienter (5 %) respektive 8 patienter (4 %) (se avsnitt 4.4). Inga patienter avbröt behandlingen permanent på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3-4.

## Ytterligare information om särskilda populationer

### *Pediatrika patienter*

Av de 196 patienter som behandlades med VITRAKVI var 73 patienter (37 %) i åldern 28 dagar till 18 år. Av dessa 73 patienter var 40 % 28 dagar till < 2 år (n=29), 41 % var 2 år till < 12 år (n=30) och 19 % var 12 år till < 18 år (n=14). Säkerhetsprofilen för den pediatrika populationen (< 18 år) överensstämde med den för den vuxna populationen avseende typer av rapporterade biverkningar. Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2 (se tabell 3) och försvann utan dosmodifikation eller utsättning av VITRAKVI. Biverkningarna kräkningar (38 % jämfört med 15 % hos vuxna), minskat antal leukocyter (16 % jämfört med 11 % hos vuxna), minskat antal neutrofiler (27 % jämfört med 7 % hos vuxna) och förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (12 % jämfört med 4 % hos vuxna) rapporterades oftare hos pediatrika patienter jämfört med hos vuxna.

### *Äldre*

Av de 196 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 35 patienter (18 %) 65 år eller äldre och 10 patienter (5 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningen gångstörningar (11 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) förekom oftare hos patienter som var 65 år eller äldre.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med VITRAKVI. Symtom på överdosering har inte fastställts. I händelse av överdosering ska läkare vidta allmänna understödande åtgärder och ge symtomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE53.

#### Verkningsmekanism

Larotreklinib är en adenosintrifosfat-(ATP)-kompetitiv och selektiv tropomyosinreceptorkinas-(TRK)-hämmare som specifikt tagits fram för att undvika aktivitet med icke-avsedda kinaser. Målet för larotreklinib är TRK-familjen av proteiner inklusive TRKA, TRKB och TRKC som kodas av *NTRK1*-, *NTRK2*- respektive *NTRK3*-genen. I en bred panel med renade enzymanalysen hämmade larotreklinib TRKA, TRKB och TRKC med IC<sub>50</sub>-värden på 5-11 nM. Den enda andra kinasaktiviteten förekom vid koncentrationer som var 100 gånger högre. I *in vitro*- och *in vivo*-tumörmodeller uppvisade larotreklinib antitumöraktivitet i celler med konstitutiv aktivering av TRK-proteiner som ett resultat av genfusioner, borttagande av en proteinreglerande domän eller i celler med överuttryck av TRK-protein.

Genfusion inom läsramen till följd av omarrangerade kromosomer i de mänskliga generna *NTRK1*, *NTRK2* och *NTRK3* leder till bildandet av onkoga TRK-fusionsproteiner. De nya fusionsonkogenproteiner som bildas uttrycks okontrollerat vilket driver på konstitutiv kinasaktivitet, vilket i sin tur aktiverar nedströms cellsignalvägar involverade i cellproliferation och överlevnad med TRK-fusionspositiv cancer som följd.

Förvärvade resistensmutationer efter progression på TRK-hämmare har observerats. Larotreklinib hade minimal aktivitet i cellinjer med punktmutationer i TRKA-kinasdomänen, inklusive den kliniskt identifierade förvärvade resistensmutationen, G595R. Punktmutationer i TRKC-kinasdomänen med kliniskt identifierad förvärvad resistens mot larotreklinib inkluderar G623R, G696A och F617L.

De molekylära orsakerna till primär resistens mot larotreklinib är inte kända. Det är därför inte känt om närvaron av en samtidig onkogen driver i tillägg till en *NTRK*-genfusion påverkar effekten av TRK-inhibering. Den uppmätta påverkan av samtidiga genomiska förändringar på larotreklinibs effekt ges nedan (se klinisk effekt).

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Hjärtelektrofysiologi*

Hos 36 friska vuxna försökspersoner som fick engångsdoser på mellan 100 mg och 900 mg orsakade VITRAKVI inte någon kliniskt relevant QT-förlängning.

Dosen på 200 mg motsvarar en maximal exponering (C<sub>max</sub>) liknande den som observeras med larotreklinib 100 mg två gånger dagligen vid jämvikt. En QTcF-förkortning observerades med VITRAKVI-dosering med en maximal genomsnittlig effekt observerad mellan 3 och 24 timmar efter C<sub>max</sub> med en minskning av det geometriska medelvärdet för QTcF från baseline på -13,2 msec (från -10 till -15,6 msec). Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

#### Klinisk effekt

##### *Översikt av studier*

Säkerhet och effekt för VITRAKVI studerades i tre öppna, kliniska, enarmade multicenterstudier på vuxna och pediatrika cancerpatienter (tabell 4). Studierna pågår fortfarande.

Patienter med och utan dokumenterad *NTRK*-genfusion fick delta i studie 1 och studie 3 (SCOUT). Endast patienter med TRK-fusionspositiv cancer fick skrivas in i studie 2 (NAVIGATE). Den poolade första analysuppsättningen för effekt omfattar 164 patienter med TRK-fusionspositiv cancer som ingått i någon av de tre studierna och som hade mätbar sjukdom bedömd enligt RECIST v1.1, en icke-CNS primärtumör och som fått minst en dos larotreklinib innan juli 2019. Inklusionskrav var tidigare standardbehandling lämplig för tumörtyp och sjukdomsstadium eller, enligt prövarens bedömning,

föreliggande behov av radikal kirurgi (amputation av extremitet, facial resektionskirurgi eller ingrepp med förlamning som följd) eller att det var osannolikt att de skulle tolerera eller uppleva kliniskt meningsfull nytta av tillgängliga standardbehandlingar i ett framskridet sjukdomsstadium. De viktigaste effektmått var total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR), fastställd av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC).

Dessutom behandlades 24 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Alla patienter med primär CNS-tumör hade tidigare behandlats för cancer (kirurgi, radioterapi och/eller tidigare systemisk behandling).

Tumörresponsen bedömdes av prövaren med användning av RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Identifieringen av *NTRK*-genfusioner genomfördes med de molekylära testmetoderna Next Generation Sequencing (NGS) använd för 166 patienter, omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) använd för 9 patienter, fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) använd för 12 patienter och NanoString DNA-mikromatrisanalys använd för 1 patient som rutinemässigt genomfördes vid godkända laboratorier.



**Tabell 4: Kliniska studier som bidrar till effektanalyserna av solida och primära CNS-tumörer**

Studiens namn, design och patientpopulation	Dos och formulering	Tumörtyper i effektanalysen	n
<p><b>Studie 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En fas I, öppen, doseskalerings- och expansionsstudie; i expansionsfasen krävdes tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> <li>• Vuxna patienter (<math>\geq 18</math> år) med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> </ul>	Doser upp till 200 mg en eller två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=4) Spotkörteltumör (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarkom, mjukvävnad (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b,c</sup> Okänd primärtumör (n=1)	13
<p><b>Studie 2 NAVIGATE</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En fas 2 multinationell, öppen ”basket study”-studie</li> <li>• Vuxna och pediatrika patienter <math>\geq 12</math> år med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion</li> </ul>	100 mg två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=23) <sup>b</sup> Spotkörteltumör (n=18) Sarkom, mjukvävnad (n=16) NSCLC (n=11) <sup>b,c</sup> Kolorektaltumör (n=8) Primär CNS-tumör (n=7) Melanom (n=6) Brösttumör, icke-sekretorisk (n=3) Brösttumör, sekretorisk (n=2) GIST (n=2) <sup>a</sup> Gallvägstumör (n=2) Bukspotkörteltumör (n=2) SCLC (n=1) <sup>b,d</sup> Blindtarmstumör (n=1) Sarkom, skelett (n=1) Levertumör <sup>e</sup> (n=1) Prostatatumör (n=1)	105
<p><b>Studie 3 SCOUT</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalerande expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom</li> <li>• Pediatrika patienter <math>\geq 1</math> månad till 21 år med framskriden cancer eller med primär CNS-tumör</li> </ul>	Doser upp till 100 mg/m <sup>2</sup> två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=32) Sarkom, mjukvävnad (n=18) Primär CNS-tumör (n=17) Sarkom, skelett (n=1) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=1) Melanom (n=1)	70
Totalt antal patienter (n)*			188

\* består av 164 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 24 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör samt primitiv neuroektodermal tumör) med prövarbedömd tumörrespons

<sup>a</sup> GIST: gastrointestinal stromatumör

<sup>b</sup> hjärnmetastaser observerade hos 6 patienter med NSCLC, 4 patienter med tyreoidesjukdom, 2 patienter med melanom, 1 patient med SCLC och 1 patient med brösttumör (icke-sekretorisk)

<sup>c</sup> NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

<sup>d</sup> SCLC: småcelligt lungkarcinom

<sup>e</sup> hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 164 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 42 år (intervall 0,1-84 år); 34 % < 18 år och 66 %  $\geq 18$  år; 77 % vita och 49 % män; ECOG PS 0-1 (86 %), 2 (12 %) eller 3 (2 %). Nitiofyra procent av

patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 77 % fått tidigare systemisk behandling med i median 1 tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugotvå procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 164 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (22 %), infantilt fibrosarkom (20 %), sköldkörtelcancer (16 %), spottkörteltumör (13 %) och lungcancer (8 %).

Karakteristika vid baseline för de 24 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 8 år (intervall 1,3-79 år); 20 patienter < 18 år och 4 patienter ≥ 18 år; 19 vita patienter; 11 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (22 patienter) eller 2 (1 patient). Alla patienter hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Patienterna hade i median fått 1 tidigare systemisk behandlingsregim.

### Effektresultat

De poolade effektresultaten för total responsfrekvens, responsduration och tid till första respons i den första analyspopulationen (n=164) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=24) som resulterade i den poolade populationen (n=188), visas i tabell 5 och tabell 6.

**Tabell 5: Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer**

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=164) <sup>a</sup>	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=188) <sup>a,b</sup>
<b>Total responsfrekvens (ORR) % (n)</b> [95 % KI]	73 % (119) [65, 79]	66 % (124) [59, 73]
Komplett respons (CR)	19 % (31)	18 % (33)
Patologisk komplett respons <sup>c</sup>	5 % (8)	4 % (8)
Partiell respons (PR)	49 % (80)	44 % (83) <sup>d</sup>
<b>Tid till första respons (median, månader)</b> [intervall]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
<b>Responsduration (median, månader)</b> [intervall]	EU [0,0+, 50,6+]	EU [0,0+, 50,6+]
% med duration ≥ 12 månader	76 %	74 %
% med duration ≥ 24 månader	67 %	65 %

EU: ej uppnådd

+ betecknar pågående

<sup>a</sup> Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (164 patienter).

<sup>b</sup> Prövarbedömning med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (24 patienter).

<sup>c</sup> Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotrektrinib och därefter genomgick kirurgisk resektion, varefter inga livsdugliga cancerceller och negativa marginaler påvisades vid postoperativ patologisk bedömning. Den bästa preoperativa responsen hos dessa patienter omklassificerades som patologisk CR efter kirurgi enligt RECIST v.1.1.

<sup>d</sup> Ytterligare 1 % (2 patienter med primära CNS-tumörer) uppvisade partiell respons, ska bekräftas.

**Tabell 6: Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp**

Tumörtyp	Patienter (n=188)	ORR		DOR		
		%	95 % KI	månader		Intervall (månader)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkom, mjukvävnad <sup>a</sup>	36	81 %	64 %; 92 %	69 %	69 %	0,0+; 50,6+
Infantilt fibrosarkom <sup>a</sup>	32	97 %	84 %; 100 %	72 %	63 %	1,6+; 28,6+
Sköldkörteltumör <sup>a</sup>	27	56 %	35 %; 75 %	93 %	58 %	3,7+; 32,9
Primär CNS-tumör <sup>b</sup>	24	21 %	7 %; 42 %	EU	EU	1,7+; 10,1+
Spottkörteltumör <sup>a</sup>	21	86 %	64 %; 97 %	94 %	87 %	1,9+; 44,7+
Lungcancer <sup>a</sup>	13	77 %	46 %; 95 %	62 %	62 %	3,7; 36,8+
Koloncancer <sup>a</sup>	8	38 %	9 %; 76 %	50 %	EU	5,4+; 20,7+
Melanom <sup>a</sup>	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	EU	1,9+; 23,2+
Brösttumör <sup>a,c</sup>	5	60 %	15 %; 95 %	EU	EU	5,6+; 9,2+
Gastrointestinal stromatumör <sup>a</sup>	4	100 %	40 %; 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Sarkom, skelett <sup>a</sup>	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	0 %	9,5
Kolangiokarcinom <sup>a</sup>	2	SS; EB	ET	ET	ET	ET
Bukspottkörteltumör <sup>a</sup>	2	SS; SS	ET	ET	ET	ET
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom <sup>a</sup>	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	EU	20,8+
Okänd primärtumör	1	100 %	3 %; 100 %	0 %	0 %	7,4
Blindtarmstumör <sup>a</sup>	1	SS	ET	ET	ET	ET
Levertumör	1	EB	ET	ET	ET	ET
Prostatatumör	1	PS	ET	ET	ET	ET

DOR: responsduration

ET: ej tillämpligt på grund av litet antal eller utebliven respons

EB: ej beräkningsbar

EU: ej uppnådd

PS: progressiv sjukdom

SS: stabil sjukdom

+ betecknar pågående respons

<sup>a</sup> Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1.

<sup>b</sup> Patienter med en primär CNS-tumör utvärderades genom prövarbedömning enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

<sup>c</sup> Varav 3 patienter med icke-sekretorisk (1 komplett respons, 1 partiell respons och 1 progressiv sjukdom) och 2 patienter med sekretorisk brösttumör (1 partiell respons och 1 stabil sjukdom).

Då TRK-fusionspositiv cancer är sällsynt studerades patienter över flera tumörtyper med ett begränsat antal patienter för vissa tumörtyper, vilket ledde till osäkerhet kring ORR-beräkningen per tumörtyp. Det är möjligt att ORR för den totala populationen inte återspeglar den förväntade responsen för en specifik tumörtyp.

I den vuxna subpopulationen (n=109) var ORR 63 %. I den pediatrika subpopulationen (n=55) var ORR 91 %.

Hos 165 patienter med bred molekyllär karakterisering före larotrektinib-behandling var ORR 58 % hos 79 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 74 % hos 86 patienter utan andra genomiska förändringar.

## Poolad första analysuppsättning

Den poolade första analysuppsättningen bestod av 164 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 14,7 månader (intervall: 0,10 till 51,6 månader) baserat på brytdatum i juli 2019. Fyrtiofyra procent av patienterna hade fått VITRAKVI i 12 månader eller mer och 21 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer, med pågående uppföljning vid tidpunkten för analysen.

Vid tidpunkten för analysen hade median responsduration inte uppnåtts, uppskattningsvis 76 % [95 % KI: 67, 85] av responserna varade i 12 månader eller mer och 67 % [95 % KI: 55, 78] av responserna varade i 24 månader eller mer. Nittio procent (90 %) [95 % KI: 85, 95] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart och 82 % [95 % KI: 75, 90] var vid liv efter två år då median för total överlevnad ännu inte uppnåtts. Median progressionsfri överlevnad var 33,4 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 66 % [95 % KI: 58, 74] efter 1 år och 58 % [95 % KI: 48, 67] efter 2 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 68 %.

## Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 5 (21 %) av de 24 patienterna med primär CNS-tumör, varav 2 (8 %) av de 24 patienterna uppnådde komplett respons och 3 patienter (12,5 %) uppnådde partiell respons. Hos ytterligare 2 patienter (8 %) observerades partiell respons som ännu inte bekräftats. Vidare hade 15 patienter (63 %) stabil sjukdom. Två patienter (8 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,2 och 21,4 månader och behandlingen var pågående hos 15 av 24 patienter, varav en patient fick behandling efter sjukdomsprogression.

## Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Hos cancerpatienter som fick VITRAKVI-kapslar uppnåddes högsta plasmanivåer ( $C_{max}$ ) av larotreklinib cirka 1 timme efter dosering. Halveringstid ( $t_{1/2}$ ) är cirka 3 timmar och steady state uppnås inom 8 dagar med en 1,6-faldig systemisk ackumulation. Vid den rekommenderade dosen på 100 mg tagen två gånger dagligen var det aritmetiska medelvärdet ( $\pm$  standardavvikelse) för  $C_{max}$  och daglig AUC vid steady state hos vuxna  $914 \pm 445$  ng/ml respektive  $5410 \pm 3813$  ng\*tim/ml. *In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte är ett substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

*In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance av substrat för dessa CYP.

*In vitro*-studier tyder på att larotreklinib inte hämmar transportörerna BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 och MATE2-K vid kliniskt relevanta koncentrationer och påverkar sannolikt inte clearance av substrat för dessa transportörer.

## Absorption

VITRAKVI finns tillgängligt som kapsel eller oral lösning.

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för larotrektinib var 34 % (intervall: 32 % till 37 %) efter en oral engångsdos på 100 mg. Hos friska vuxna försökspersoner var AUC för larotrektinib i formulering som oral lösning liknande den för larotrektinib i kapsel, med 36 % högre  $C_{max}$  för den orala lösningen.  $C_{max}$  för larotrektinib reducerades med cirka 35 % och ingen effekt på AUC sågs hos friska frivilliga försökspersoner som gavs VITRAKVI efter en fettrik och kaloririk måltid jämfört med  $C_{max}$  och AUC efter fasta under natten.

### *Effekter av substanser som ökar gastriskt pH på larotrektinib*

Larotrektinib har pH-beroende löslighet. *In vitro*-studier visar att i vätskevolymerna relevanta för magtarmkanalen är larotrektinib fullt lösligt över magtarmkanalens hela pH-intervall. Det är därför osannolikt att larotrektinib påverkas av pH-modifierande substanser.

## Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen för larotrektinib hos friska vuxna försökspersoner var 48 l efter intravenös administrering av en i.v. mikrotracer tillsammans med en 100 mg oral dos. Bindning av larotrektinib till humana plasmaproteiner *in vitro* var cirka 70 % och var oberoende av läkemedelskoncentrationen. Koncentrationsförhållandet blod:plasma var cirka 0,9.

## Metabolism

Larotrektinib metaboliserades huvudsakligen av CYP3A4/5 *in vitro*. Efter oral administrering av en 100 mg engångsdos med radioaktivt märkt larotrektinib till friska vuxna försökspersoner var de främsta cirkulerande radioaktivt märkta läkemedelskomponenterna oförändrat larotrektinib (19 %) och en O-glukoronid som bildas efter borttagning av hydroxypyrolidin-ureadelen (26 %).

## Eliminering

Halveringstiden för larotrektinib i plasma hos cancerpatienter som fått 100 mg VITRAKVI två gånger dagligen var cirka 3 timmar. Genomsnittligt clearance (CL) var cirka 34 l/tim efter intravenös administrering av en i.v. mikrotracer tillsammans med en 100 mg oral dos VITRAKVI.

## Utsöndring

Efter oral administrering av 100 mg radioaktivt märkt larotrektinib till friska vuxna försökspersoner återfanns 58 % av den administrerade radioaktiviteten i avföringen och 39 % i urinen och när en i.v. mikrotracedos gavs tillsammans med en 100 mg oral dos larotrektinib återfanns 35 % av den administrerade radioaktiviteten i avföring och 53 % i urinen. Fraktionen som utsöndrades som oförändrat läkemedel var 29 % efter en intravenös mikrotracedos, vilket visar att direkt renal utsöndring svarade för 29 % av totalt clearance.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Arean under plasmakoncentration/tidskurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) för larotrektinib efter en engångsdos hos friska frivilliga försökspersoner var dosproportionella upp till 400 mg och något högre än proportionella vid doser på 600 till 900 mg.

## Särskilda populationer

### *Pediatrika patienter*

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) hos pediatrika patienter (1 månad till <3 månader) vid den rekommenderade dosen på 100 mg/m<sup>2</sup> med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen 3 gånger högre än hos vuxna ( $\geq 18$  års ålder) som fått dosen 100 mg två gånger dagligen. Vid den rekommenderade dosen var  $C_{\max}$  hos pediatrika patienter ( $\geq 3$  månader till <12 år) högre än hos vuxna, medan AUC liknade den hos vuxna. För pediatrika patienter äldre än 12 år är det troligt att den rekommenderade dosen ger ett liknande  $C_{\max}$  och AUC som hos vuxna.

Data som definierar exponering hos små barn (1 månad upp till <6 års ålder) vid den rekommenderade dosen är begränsade (n=33).

### *Äldre*

Det finns begränsad mängd data för äldre. PK-data är tillgängliga för endast 2 patienter över 65 år.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion och på friska vuxna försökspersoner (kontroller) med normal leverfunktion matchade för ålder, kroppsmasseindex och kön. Alla försökspersoner fick 100 mg larotreklinib som en engångsdos. En 1,3-, 2-, och 3,2-faldig ökning i  $AUC_{0-\infty}$  för larotreklinib observerades hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion.  $C_{\max}$  sågs öka något med en 1,1-, 1,1- respektive 1,5-faldig ökning.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

En farmakokinetisk studie utfördes på försökspersoner med dialyskrävande kronisk njursvikt och på friska frivilliga vuxna försökspersoner (kontroller) med normal njurfunktion matchade för ålder, kroppsmasseindex och kön. Alla försökspersoner fick 100 mg larotreklinib som en engångsdos. En 1,25- respektive 1,46-faldig ökning i  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  för larotreklinib observerades hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion.

### *Andra särskilda populationer*

Kön föreföll inte att påverka larotreklinibs farmakokinetik i kliniskt signifikant grad. Det fanns inte tillräckligt med data för att undersöka den potentiella påverkan som etnisk tillhörighet kan ha på den systemiska exponeringen av larotreklinib.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Systemisk toxicitet

Systemisk toxicitet utvärderades i studier med daglig oral administrering upp till 3 månader till råttor och apor. Dosbegränsande hudlesionser sågs endast hos råttor och var främst orsak till mortalitet och morbiditet. Hudlesionser sågs inte hos apor.

Kliniska tecken på gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande hos apor. Hos råttor observerades allvarlig toxicitet ( $STD_{10}$ ) vid doser motsvarande 1-2 gånger AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Ingen relevant systemisk toxicitet observerades hos apor vid doser motsvarande > 10 gånger AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

### Embryotoxicitet/teratogenicitet

Larotreklinib var inte teratogent eller embryotoxiskt vid daglig dosering under organogenesen till dräktiga råttor och kaniner vid maternotoxiska doser, d.v.s. motsvarande 32 gånger (råtta) och 16 gånger (kanin) AUC för människa vid rekommenderad klinisk dos. Larotreklinib passerar placentan hos båda djurslagen.

## Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med larotrektinib har genomförts. I 3-månaders toxicitetsstudier hade larotrektinib ingen histologisk effekt på reproduktionsorganen hos hanråttor och -apor vid de högsta testade doserna, som motsvarade cirka 7 gånger (hanråttor) och 10 gånger (hanapor) AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Larotrektinib hade inte heller någon effekt på spermatogenesis hos råttor.

I en 1-månadsstudie med upprepade doser på råttor observerades färre gulkroppar, ökat brunstintervall och minskad livmodervikt med livmoderatrofi. Dessa effekter var reversibla. Inga effekter på reproduktionsorgan hos honor sågs i 3-månaders toxicitetsstudier på råttor och apor vid doser motsvarande cirka 3 gånger (honråttor) och 17 gånger (honapor) AUC hos människa vid rekommenderad klinisk dos.

Larotrektinib administrerades till juvenila råttor från postnatal dag (PND) 7 till 70. Mortalitet före avvänjning (före PND 21) observerades vid de höga dosnivåerna motsvarande 2,5 till 4 gånger AUC vid rekommenderad dos. Effekter på tillväxt och nervsystemet sågs vid 0,5 till 4 gånger AUC vid rekommenderad dos. Kroppsviktsökning avtog hos ännu ej avvanda han- och hondjur med en ökning hos honor efter avvänjning mot slutet av exponeringen, medan reducerad kroppsviktsökning sågs hos hanar även efter avvänjning utan återhämtning. Tillväxthämningen hos handjur associerades med fördröjd pubertet. Effekter på nervsystemet (dvs. förändrad bakbensfunktion och, sannolikt, ökad blinkningsfrekvens) uppvisade delvis återhämtning. En sänkt dräktighetsfrekvens rapporterades också trots normal parning vid de höga dosnivåerna.

## Gentoxicitet och karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts med larotrektinib.

Larotrektinib var inte mutagent i analyser av återmutation hos bakterier (Ames test) eller *in vitro*-tester av mutagenes hos däggdjur. Larotrektinib var negativt i mikrokärntest *in vivo* på mus vid den högsta tolererade dosen på 500 mg/kg.

## Säkerhetsfarmakologi

Säkerhetsfarmakologin för larotrektinib utvärderades i flera *in vitro*- och *in vivo*-studier i vilka effekter på det kardiovaskulära systemet, centrala nervsystemet, andningsvägarna och magtarmkanalen hos olika djurslag utvärderades. Larotrektinib hade ingen negativ effekt på hemodynamiska parametrar eller EKG-intervall hos telemetriövervakade apor vid exponering ( $C_{max}$ ) cirka 6 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Larotrektinib orsakade inga kognitiva förändringar hos vuxna djur (råttor, möss cynomolgusapor) vid exponering ( $C_{max}$ ) minst 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Larotrektinib hade ingen effekt på andningsfunktionen hos råttor vid exponering ( $C_{max}$ ) åtminstone 8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Hos råttor accelererade larotrektinib passagetiden genom tarmen och ökade gastrisk utsöndring och surhetsgrad.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1. Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten  
Sackaros  
Hydroxipropylbetadex  
Glycerol (E 422)  
Sorbitol (E 420)  
Natriumcitrat (E 331)  
Natriumdivätefosfatdihydrat (E 339)  
Citronsyra (E 330)  
Propylenglykol (E 1520)  
Kaliumsorbat (E 202)  
Metylparahydroxibensoat (E 218)  
Citrusarom  
Naturlig arom

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande: 30 dagar.  
Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).  
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av glas (typ III) med barnskyddande lock av polypropen (PP) med ett tätande mellanlägg av polyeten (PE).

Varje kartong innehåller en flaska med 100 ml oral lösning.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Bruksanvisning:

#### *Oral spruta*

- Använd en lämplig oral spruta med CE-märkning och flaskadapter (28 mm diameter) .
  - För volymer under 1 ml ska en 1 ml oral spruta med 0,1 ml-gradering användas.
  - För volymer på 1 ml och mer ska en 5 ml oral spruta med 0,2 ml-gradering användas.
- Öppna flaskan: tryck ned och vrid flaskans lock moturs.
- Sätt i flaskadaptern i flaskans hals och kontrollera att den sitter stadigt.
- Se till att kolven är helt intryckt i sprutan. Sätt den orala sprutan i adapters mynning. Vänd flaskan upp och ned.
- Fyll den orala sprutan med en liten mängd lösning genom att dra ut kolven och tryck sedan in kolven för att avlägsna eventuella bubblor.



- Dra ut kolven till det graderingsstreck som motsvarar den ordinerade mängden i ml.
- Vänd flaskan upprikt och ta bort den orala sprutan från flaskadaptern.
- Tryck långsamt in kolven och rikta vätskestrålen mot kindens insida för att möjliggöra naturlig nedsväljning.
- Förslut flaskan med flasklocket (låt adaptern sitta kvar i flaskan).

#### *Nasogastrisk sond*

- Använd en lämplig nasogastrisk sond. Sondens yttre diameter ska väljas utifrån den specifika patienten. Vanliga sonddiametrar, sondlängder och erhållna fyllningsvolymerna visas i tabell 7.
- Matning ska avbrytas och sonden spolats igenom med minst 10 ml vatten. OBSERVERA: Se undantag för nyfödda och patienter med begränsat vätskeintag i punkten direkt nedanför.
- En lämplig spruta ska användas för att administrera VITRAKVI till den nasogastriska sonden. Sondens ska spolats på nytt med minst 10 ml vatten för att säkerställa att VITRAKVI har tillförts och för att spola igenom sonden.  
Nyfödda och barn med begränsat vätskeintag kan behöva en minsta spolningsvolym på 0,5 till 1 ml eller spolning med luft för att tillföra VITRAKVI.
- Starta om matningen.

**Tabell 7: Rekommenderade sondmått enligt åldersgrupp**

Patient	Sonddiameter, standard	Sonddiameter, hög densitet	Sondlängd (cm)	Sondens fyllningsvolym (ml)
Nyfödd	4–5 FR	6 FR	40–50	0,25–0,5
Barn	6 FR	8 FR	50–80	0,7–1,4
Vuxen	8 FR	10 FR	80–120	1,4–4,2

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 september 2019  
Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
För att ytterligare bekräfta den histologioberoende effekten av larotrectinib och för att undersöka den primära och sekundära resistensmekanismen ska innehavaren av godkännandet lämna in poolade analyser för den ökade urvalsstorleken som inkluderar den slutliga studierapporten för studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	2024-06-30
För att ytterligare undersöka den långsiktiga toxiciteten och utvecklingseffekten av larotrectinib hos pediatrika patienter, med särskilt vikt på neurologiskutveckling inklusive kognitivfunktion, ska innehavaren av godkännandet lämna in den slutgiltiga studierapporten för studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) inklusive 5-års uppföljningsdata.	2027-03-31
För att ytterligare bekräfta den rekommenderade dosen hos pediatrika patienter ska innehavaren av godkännandet lämna in en uppdaterad pop PK modell baserad på ytterligare insamling av farmakokinetiska data hos patienter i åldern 1 månad till 6 år från studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	2021-09-30

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VITRAKVI 25 mg hårda kapslar  
larotrektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller larotrektinib sulfat, motsvarande 25 mg larotrektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
**Sväljes hela.**  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1385/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

VITRAKVI 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VITRAKVI 25 mg hårda kapslar  
larotreklinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller larotreklinib sulfat, motsvarande 25 mg larotreklinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

**Sväljes hela.**  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1//19/1385/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VITRAKVI 100 mg hårda kapslar  
larotrektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller larotrektinib sulfat, motsvarande 100 mg larotrektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
**Sväljes hela.**  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1385/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

VITRAKVI 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VITRAKVI 100 mg hårda kapslar  
larotreklinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller larotreklinib sulfat, motsvarande 100 mg larotreklinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

**Sväljes hela.**

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1//19/1385/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral lösning  
larotrektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml oral lösning innehåller larotrektinibsulfat motsvarande 20 mg larotrektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller: sackaros, E 420, E 218, E 1520. Läs bipacksedeln före användning.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 ml oral lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Använd inom 30 dagar efter öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1385/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

VITRAKVI 20 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

VITRAKVI 20 mg/ml oral lösning  
larotrektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml oral lösning innehåller larotrektinibsulfat motsvarande 20 mg larotrektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller: sackaros, E 420, E 218, E 1520. Läs bipacksedeln före användning.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 ml oral lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Använd inom 30 dagar efter öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1//19/1385/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### VITRAKVI 25 mg hårda kapslar VITRAKVI 100 mg hårda kapslar larotrectinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Denna bipacksedel är skriven som om den riktar sig till personen som tar läkemedlet. Om du ger detta läkemedel till ditt barn ska ”du” bytas ut mot ”ditt barn”.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VITRAKVI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar VITRAKVI
3. Hur du tar VITRAKVI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VITRAKVI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad VITRAKVI är och vad det används för

##### Vad VITRAKVI används för

VITRAKVI innehåller den aktiva substansen larotrectinib.

Läkemedlet används för vuxna, ungdomar och barn för att behandla solida tumörer (cancer) på olika ställen i kroppen och som orsakas av en förändring i *NTRK*-genen (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI används endast när

- dessa tumörer är framskridna eller har spridit sig till andra delar av kroppen eller om en operation för att ta bort cancer troligen skulle orsaka allvarliga komplikationer **och**
- det inte finns något tillfredsställande behandlingsalternativ.

Innan du får VITRAKVI gör läkaren ett test för att kontrollera om du bär på förändringen i *NTRK*-genen.

##### Hur VITRAKVI fungerar

Hos patienter vars cancer orsakas av en förändrad *NTRK*-gen gör genförändringen att kroppen producerar ett onormalt protein, s.k. TRK-fusionsprotein, vilket kan leda till okontrollerad celltillväxt och cancer. VITRAKVI blockerar verkan av TRK-fusionsproteinerna och kan därmed fördröja eller stoppa cancerens tillväxt. Det kan också hjälpa till att få tumören att krympa.

Om du har frågor om hur VITRAKVI fungerar eller varför det har ordinerats åt dig, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar VITRAKVI

### Ta inte VITRAKVI

- om du är allergisk mot larotrektinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### Tester och kontroller

VITRAKVI kan göra att mängden av leverenzymerna ALAT och ASAT i ditt blod ökar. Läkaren tar blodprover före och under behandlingen för att kontrollera nivåerna av ALAT och ASAT i blodet och kontrollerar hur bra din lever fungerar.

### Andra läkemedel och VITRAKVI

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom vissa läkemedel kan påverka hur VITRAKVI fungerar. Omvänt kan VITRAKVI påverka hur andra läkemedel fungerar.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och troleandomycin för behandling av svampinfektioner och bakteriella infektioner
- ketokonazol för behandling av Cushings syndrom
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin eller efavirenz för behandling av hiv-infektion
- nefazodon för behandling av depression
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital för behandling av epilepsi
- (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört för behandling av lätt nedstämdhet
- rifampicin för behandling av tuberkulos
- alfentalin, ett starkt smärtstillande medel
- ciklosporin, sirolimus eller takrolimus för att motverka avstötning av organ efter organtransplantation
- kinidin för behandling av onormal hjärtrytm
- dihydroergotamin eller ergotamin för behandling av migrän
- fentanyl för behandling av kronisk smärta
- pimozyd för att kontrollera ofrivilliga rörelser eller ljud
- bupropion för att få hjälp att sluta röka
- repaglinid och tolbutamid, för att minska blodssockernivåer
- warfarin, för att förhindra blodproppar
- omeprazol, för att minska mängden syra som bildas i magen
- valsartan för behandling av högt blodtryck
- statiner för behandling av höga blodfetter
- hormonella preventivmedel, se avsnitt "Preventivmedel - för män och kvinnor" nedan.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar någon av dessa (eller om du är osäker).

### VITRAKVI med mat och dryck

Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice medan du tar VITRAKVI, eftersom detta kan öka mängden VITRAKVI i kroppen.

### Graviditet och amning

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du bör inte använda VITRAKVI under graviditet eftersom effekten av VITRAKVI på foster är okänd.

### Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel och i 3 dagar efter den sista dosen eftersom det är okänt om VITRAKVI utsöndras i bröstmjölk.

### **Preventivmedel - för män och kvinnor**

Du ska undvika att bli gravid när du tar detta läkemedel.

Om du kan tänkas bli gravid, ska din läkare göra en graviditetstest innan din behandling påbörjas.

Du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen om:

- du kan tänkas bli gravid. Om du använder hormonella preventivmedel ska du också använda en barriärmetod, som t.ex. kondom
- du har sex med en kvinna som kan tänkas bli gravid.

Rådgör med din läkare om den bästa preventivmetoden för dig.

### **Förmåga att köra, cykla och använda maskiner**

VITRAKVI kan orsaka yrsel eller trötthet. Om detta händer ska du inte köra, cykla eller använda några verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar VITRAKVI**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Hur stor mängd som ska tas**

#### **Vuxna (från 18 år)**

- Rekommenderad dos VITRAKVI är 100 mg (1 kapsel à 100 mg eller 4 kapslar à 25 mg), två gånger om dagen.
- Läkaren kommer att kontrollera dosen och justera den vid behov.

#### **Barn och ungdomar**

- Ditt barns läkare räknar ut vilken dos som är lämplig för barnet baserat på barnets längd och vikt.
- Maximal rekommenderad dos är 100 mg (1 kapsel på 100 mg eller 4 kapslar på 25 mg) två gånger dagligen.
- Ditt barns läkare kommer att kontrollera dosen och justera den vid behov.

VITRAKVI finns som oral lösning för patienter som inte kan svälja kapslarna.

### **Så här tar du läkemedlet**

- VITRAKVI kan tas med eller utan mat.
- Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice medan du tar detta läkemedel.

### **Hur du tar detta läkemedel**

Svälj VITRAKVI-kapslarna hela med ett glas vatten. Kapslarna ska inte öppnas, tuggas eller krossas eftersom innehållet har en mycket bitter smak.

### **Om du har tagit för stor mängd av VITRAKVI**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller uppsök sjukhus omedelbart. Ta med dig läkemedelsförpackningen och den här bipacksedeln.

### **Om du har missat en dos av VITRAKVI**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos eller om du kräks efter att ha tagit detta läkemedel. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

### **Om du slutar att ta VITRAKVI**

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren. Det är viktigt att du tar VITRAKVI så länge som din läkare säger åt dig att göra det.

Tala genast med läkaren om du inte kan ta detta läkemedel enligt läkarens ordination.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotek eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska **omedelbart kontakta läkare** om du får någon av följande **allvarliga biverkningar**:

- yrsel (mycket vanlig biverkning, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare), stickningar, domningar eller en brännande känsla i händer och fötter, svårt att gå normalt (vanlig biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Detta kan vara tecken på **problem med nervsystemet**.

Läkaren kan besluta att sänka dosen eller att avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- du kan vara blek och ha hjärtklappning vilket kan vara symtom på ett lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- influensaliknande symtom, bl.a. feber vilket kan vara symtom på ett lågt antal vita blodkroppar (neutropeni och leukopeni)
- illamående eller kräkningar
- förstoppning
- muskelvärk (myalgi)
- trötthet (fatigue)
- ökad mängd av leverenzymmer i blodprover
- viktökning.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smakförändringar (dysgeusi)
- muskelsvaghet
- förhöjt alkaliskt fosfatas i blodprover (mycket vanligt hos barn).

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur VITRAKVI ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burkens etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte detta läkemedel om kapslarna ser ut att vara skadade.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är larotrektinib.

En VITRAKVI 25 mg kapsel innehåller 25 mg larotrektinib (som sulfat).

En VITRAKVI 100 mg kapsel innehåller 100 mg larotrektinib (som sulfat).

Övriga innehållsämnen är:

#### Kapselhölje:

- Gelatin
- Titandioxid (E 171)

#### Tryckbläck:

- Shellack
- Indigokarmin aluminiumlack (E 132)
- Titandioxid (E 171)
- Propylenglykol (E 1520)
- Dimetikon

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- VITRAKVI 25 mg tillhandhålls som vita ogenomskinliga hårda gelatinkapslar (18 mm långa x 6 mm breda), märkta med "BAYER"-kors och "LARO 25 mg" i blå tryckfärg på kapselns underdel.
- VITRAKVI 100 mg tillhandhålls som vita ogenomskinliga hårda gelatinkapslar (22 mm långa x 7 mm breda), märkta med "BAYER"-kors och "LARO 100 mg" i blå tryckfärg på kapselns underdel.

En kartong innehåller 1 barnskyddande plastburk innehållande 56 hårda gelatinkapslar.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### Tillverkare

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland



Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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  
Tél: +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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

### VITRAKVI 20 mg/ml oral lösning

larotrektinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Denna bipacksedel är skriven som om den riktar sig till personen som tar läkemedlet. Om du ger detta läkemedel till ditt barn ska ”du” bytas ut mot ”ditt barn”.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VITRAKVI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar VITRAKVI
3. Hur du tar VITRAKVI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VITRAKVI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad VITRAKVI är och vad det används för

##### Vad VITRAKVI används för

VITRAKVI innehåller den aktiva substansen larotrektinib.

Läkemedlet används för vuxna, ungdomar och barn för att behandla solida tumörer (cancer) på olika ställen i kroppen och som orsakas av en förändring i *NTRK*-genen (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI används endast när

- dessa tumörer är framskridna eller har spridit sig till andra delar av kroppen eller om en operation för att ta bort cancer troligen skulle orsaka allvarliga komplikationer **och**
- det inte finns något tillfredsställande behandlingsalternativ.

Innan du får VITRAKVI gör läkaren ett test för att kontrollera om du bär på förändringen i *NTRK*-genen.

##### Hur VITRAKVI fungerar

Hos patienter vars cancer orsakas av en förändrad *NTRK*-gen gör genförändringen att kroppen producerar ett onormalt protein, s.k. TRK-fusionsprotein, vilket kan leda till okontrollerad celltillväxt och cancer. VITRAKVI blockerar verkan av TRK-fusionsproteinerna och kan därmed fördröja eller stoppa cancers tillväxt. Det kan också hjälpa till att få tumören att krympa.

Om du har frågor om hur VITRAKVI fungerar eller varför det har ordinerats åt dig, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar VITRAKVI

### Ta inte VITRAKVI

- om du är allergisk mot larotrektrinib eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### Tester och kontroller

VITRAKVI kan göra att mängden av leverenzymerna ALAT och ASAT i ditt blod ökar. Läkaren tar blodprover före och under behandlingen för att kontrollera nivåerna av ALAT och ASAT i blodet och kontrollera hur bra din lever fungerar.

### Andra läkemedel och VITRAKVI

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom vissa läkemedel kan påverka hur VITRAKVI fungerar. Omvänt kan VITRAKVI påverka hur andra läkemedel fungerar.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och troleandomycin för behandling av svampinfektioner och bakteriella infektioner
- ketokonazol för behandling av Cushings syndrom
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, rifabutin eller efavirenz för behandling av hivinfektion
- nefazodon för behandling av depression
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital för behandling av epilepsi
- (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört för behandling av lätt nedstämdhet
- rifampicin för behandling av tuberkulos
- alfentalin, ett starkt smärtstillande medel
- ciklosporin, sirolimus eller takrolimus för att motverka avstötning av organ efter organtransplantation
- kinidin för behandling av onormal hjärtrytm
- dihydroergotamin eller ergotamin för behandling av migrän
- fentanyl för behandling av kronisk smärta
- pimozyd för att kontrollera ofrivilliga rörelser eller ljud
- bupropion för att få hjälp att sluta röka
- repaglinid och tolbutamid, för att minska blodssockernivåer
- warfarin, för att förhindra blodproppar
- omeprazol, för att minska mängden syra som bildas i magen
- valsartan för behandling av högt blodtryck
- statiner för behandling av höga blodfetter
- hormonella preventivmedel, se avsnitt "Preventivmedel - för män och kvinnor" nedan.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar någon av dessa (eller om du är osäker).

### VITRAKVI med mat och dryck

Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice medan du tar VITRAKVI, eftersom detta kan öka mängden VITRAKVI i kroppen.

### Graviditet och amning

#### Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör inte använda VITRAKVI under graviditet eftersom effekten av VITRAKVI på foster är okänd.

#### Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel och i 3 dagar efter den sista dosen. eftersom det är okänt om VITRAKVI utsöndras i bröstmjölk.

### **Preventivmedel - för män och kvinnor**

Du ska undvika att bli gravid när du tar detta läkemedel.

Om du kan tänkas bli gravid, ska din läkare göra en graviditetstest innan din behandling påbörjas.

Du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar VITRAKVI och i minst en månad efter den sista dosen om:

- du kan tänkas bli gravid. Om du använder hormonella preventivmedel ska du också använda en barriärmetod, som t.ex. kondom
- du har sex med en kvinna som kan tänkas bli gravid.

Rådgör med din läkare om den bästa preventivmetoden för dig.

### **Förmåga att köra, cykla och använda maskiner**

VITRAKVI kan orsaka yrsel eller trötthet. Om detta händer ska du inte köra, cykla eller använda några verktyg eller maskiner.

### **VITRAKVI innehåller:**

- **Sackaros:** kan vara skadligt för tänderna. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- 22 mg **sorbitol** per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du eller ditt barn inte tål vissa sockerarter, eller om du eller ditt barn har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du eller ditt barn använder detta läkemedel.
- mindre än 1 mmol (23 mg) **natrium** per 5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
- 1,2 mg **propylenglykol** per ml. Om ditt barn är yngre än 4 veckor, kontakta läkare eller apotekspersonal innan barnet använder läkemedlet, särskilt om barnet använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.
- **parahydroxibensoater:** kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

### **3. Hur du tar VITRAKVI**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

#### **Hur stor mängd som ska tas**

##### **Vuxna (från 18 år)**

- Rekommenderad dos VITRAKVI är 100 mg (5 ml), två gånger om dagen.
- Läkaren kommer att kontrollera dosen och justera den vid behov.

#### **Barn och ungdomar**

- Ditt barns läkare räknar ut vilken dos som är lämplig för barnet baserat på dess längd och vikt.
- Maximal rekommenderad dos är 100 mg (5 ml), två gånger dagligen.
- Ditt barns läkare kommer att kontrollera dosen och justera den vid behov.

#### **Så här tar du läkemedlet**

- VITRAKVI kan tas med eller utan mat.
- Ät inte grapefrukt och drick inte grapefruktjuice medan du tar detta läkemedel.
- Till detta läkemedel behöver du en flaskadapter (28 mm diameter) och en spruta som kan användas för att ge läkemedel i munnen. Använd en 1 ml spruta med 0,1 ml-graderingar för doser mindre än 1 ml. Använd en 5 ml spruta med 0,2 ml-graderingar för doser om 1 ml eller mer.
  - Öppna flaskan genom att trycka ned och vrida locket moturs.
  - Sätt i flaskadaptorn i flaskans hals och kontrollera att den sitter stadigt.
  - Tryck in kolven så långt det går i sprutan och sätt sedan in sprutan i adaptorns mynning. Vänd flaskan upp och ned.
  - Fyll sprutan med en liten mängd lösning genom att dra ut kolven. Tryck sedan in kolven för att avlägsna eventuella stora bubblor i sprutan.

- Dra utkolven till det graderingsstreck som motsvarar den dos i ml som läkaren har ordinerat.
- Vänd flaskan upprikt och dra ut sprutan från adaptern.
- Placera sprutan i munnen med spetsen riktad mot kindens insida – på så vis får du hjälp att svälja läkemedlet naturligt. Tryck långsamt in kolven.
- Sätt på flaskans lock och skruva åt det ordentligt – låt adaptern sitta kvar i flaskan.

Om det behövs kan VITRAKVI ges via en nasogastrisk sond. Läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal kan ge dig mer information om detta.

#### **Om du har tagit för stor mängd av VITRAKVI**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller uppsök sjukhus omedelbart. Ta med dig läkemedelsförpackningen och den här bipacksedeln.

#### **Om du har missat en dos av VITRAKVI**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos eller om du kräks efter att ha tagit detta läkemedel. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

#### **Om du slutar att ta VITRAKVI**

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren. Det är viktigt att du tar VITRAKVI så länge som din läkare säger åt dig att göra det.

Tala genast med läkaren om du inte kan ta detta läkemedel enligt läkarens ordination.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotek eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska **omedelbart kontakta läkare** om du får någon av följande **allvarliga biverkningar**:

- yrsel (mycket vanlig biverkning, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare), stickningar, domningar eller en brännande känsla i händer och fötter, svårt att gå normalt, (vanlig biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Detta kan vara tecken på **problem med nervsystemet**.

Läkaren kan besluta att sänka dosen eller att avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- du kan vara blek och ha hjärtklappning vilket kan vara symtom på ett lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- influensaliknande symtom, bl.a. feber vilket kan vara symtom på ett lågt antal vita blodkroppar (neutrofili och leukopeni)
- illamående eller kräkningar
- förstoppning
- muskelvärk (myalgi)
- trötthet (fatigue)
- ökad mängd leverenzymmer i blodprover
- viktökning.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smakförändringar (dysgeusi)
- muskelsvaghet
- förhöjt alkaliskt fosfat i blodprover (mycket vanligt hos barn).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur VITRAKVI ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
- Får ej frysas.
- När flaskan har öppnats för första gången måste du använda läkemedlet inom 30 dagar efter öppnandet.
- Ta inte läkemedlet om flaskan eller flasklocket ser ut att vara skadade eller som om det ser ut som om innehållet har läckt ut.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är larotrektinib.

En ml oral lösning innehåller 20 mg larotrektinib (som sulfat).

Övriga innehållsämnen är:

- Renat vatten
- Sackaros
- Hydroxietylcellulosa
- Glycerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Natriumcitrat (E 331)
- Natriumdivätefosfatdihydrat (E 339)
- Citronsyra (E 330)
- Propylenglykol (E 1520)
- Kaliumsorbat (E 202)
- Metylparahydroxibensoat (E 218)
- Citrusarom
- Naturlig arom

Mer information finns i avsnitt 2 under ”VITRAKVI innehåller”.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

VITRAKVI är en klar, gul till orange oral lösning.

En kartong innehåller 1 barnskyddande glasflaska innehållande 100 ml oral lösning.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**Tillverkare**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland



Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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  
Tél: +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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.