

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 larotreklinibisulfat, motsvarande 25 mg larotreklinib.

VITRAKVI 100 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller larotreklinibisulfat, motsvarande 100 mg larotreklinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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 ”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 ”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 administreringssätt

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 larotrektinib 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/m² larotrektinib 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.

Vid biverkningar av grad 3 eller 4 som inte avser avvikande levervärden:

- 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

Dosmodifikation	Vuxna och pediatrika patienter med en kroppsytan på minst 1,0 m²	Pediatrika patienter med en kroppsytan på mindre än 1,0 m²
Första	75 mg två gånger dagligen	75 mg/m ² två gånger dagligen
Andra	50 mg två gånger dagligen	50 mg/m ² två gånger dagligen
Tredje	100 mg en gång dagligen	25 mg/m ² två gånger dagligen ^a

^a Pediatrika patienter som får 25 mg/m² två gånger dagligen ska stå kvar på denna dos även om kroppsytan blir större än 1,0 m² under behandlingens gång. Maximal dos ska vara 25 mg/m² två gånger dagligen vid den tredje dosmodifikationen.

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

Rekommenderade dosmodifikationer vid avvikande levervärden under behandling med VITRAKVI ges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dosmodifikationer och hantering av VITRAKVI vid avvikande levervärden

Laboratorieparametrar	Rekommenderade åtgärder
ALAT och/eller ASAT av grad 2 ($> 3x$ ULN och $\leq 5x$ ULN)	- Utför seriella laboratoriebedömningar med täta mellanrum efter att toxicitet av grad 2 har observerats och tills värdet har normaliserats, för att fastställa om uppehåll i behandlingen eller dosminskning krävs.
ALAT och/eller ASAT av grad 3 ($> 5x$ ULN och $\leq 20x$ ULN) eller ALAT och/eller ASAT av grad 4 ($> 20x$ ULN), med bilirubin $< 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen till dess att biverkningen försvinner eller förbättras till baseline. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum tills värdena har normaliserats eller återgått till baseline. Sätt ut behandlingen permanent om en biverkning inte försvinner. - Återuppta behandlingen vid nästa dosmodifikation om biverkningen försvinner. Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Sätt ut behandlingen permanent vid ALAT- och/eller ASAT-stegring av grad 4 efter att behandlingen har återupptagits.
ALAT och/eller ASAT $\geq 3x$ ULN med bilirubin $\geq 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen och kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum till dess att värdet har normaliserats eller återgått till baseline. - Överväg permanent utsättning av behandlingen. - Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Om behandlingen återupptas, börja vid nästa lägre dos. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum vid omstart. - Sätt ut behandlingen permanent om biverkningen uppstår på nytt efter att behandlingen har återupptagits.

ALAT alaninaminotransferas
ASAT aspartataminotransferas
ULN övre normalgräns

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).

Leveroxicitet

Avvikande levervärden inklusive förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP) och bilirubin har observerats hos patienter som fick larotrektrinib (se avsnitt 4.8). Flertalet av ALAT- och ASAT-ökningarna förekom inom 3 månader efter behandlingsstart. Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och förhöjt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. Hos patienter med förhöjda levertransaminaser ska behandling med VITRAKVI skjutas upp, dosmodifieras eller sättas ut permanent beroende på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2). Leverfunktionen inklusive ALAT-, ASAT-, ALP- och bilirubinvärden ska kontrolleras före den första dosen, därefter varannan vecka under den första behandlingsmånaden och sedan månadsvis under behandlingens nästa 6 månader. Därefter regelbundet under behandlingen. Hos patienter som utvecklar transaminasstegringar krävs mer frekventa tester (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 larotrekatinib

Effekt av CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare på larotrekatinib

Larotrekatinib är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga 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 larotrekatinib (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 larotrekatinib 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 rifampicin som engångsdos (en P-gp- och BCRP-hämmare) ökade C_{max} och AUC för larotrekatinib 1,8- respektive 1,7-faldigt.

Effekt av CYP3A- och P-gp-inducerare på larotrekatinib

Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga CYP3A-inducerare och starka P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin eller johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av larotrekatinib 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 rifampicin (en stark CYP3A- och P-gp-inducerare) en gång dagligen i 11 dagar minskade C_{max} och AUC för larotrekatinib med 71 % respektive 81 %. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande effekten av en måttlig inducerare, men en minskning av larotrekatinib-koncentration är förväntad.

Effekter av larotrekatinib på andra substanser

Effekter av larotrekatinib 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 larotrekatinib 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, pimoqid, 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 larotrekatinib på CYP2B6-substrat

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

Effekter av larotrekatinib på andra transportörs substrat

In vitro-studier tyder på att larotrekatinib 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 larotrekatinib med OATP1B1-substrat (t.ex. valsartan, statiner) kan öka deras koncentration.

Effekter av larotrekatinib på substrat av PXR-reglerade enzymer

In vitro-studier indikerar att larotrekatinib är en svag inducerare av PXR-reglerade enzymer (t ex CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

En risk för nyfödda barn/spädbarn 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 larotrekatinib på fertilitet. Inga relevanta effekter på fertilitet observerades i toxicitetsstudier med upprepade 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 larotrekatinib, 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 (36 %), förhöjt ASAT (33 %), kräkningar (30 %), anemi (28 %), förstoppning (28 %), diarré (27 %), illamående (24 %), trötthet (23 %) och yrsel (20 %).

Flertalet biverkningar var av grad 2 eller 3. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna minskat neutrofilantal (2 %), förhöjt ALAT (1 %), förhöjt ASAT, minskat antal leukocyter, minskat antal trombocyter, muskelsvaghet och förhöjt alkaliskt fosfatas (vardera $< 1\%$). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi (7 %), viktökning (6 %), diarré (4 %), gångstörningar och kräkningar (vardera 1 %) och trötthet, yrsel, parestesi, illamående, myalgi och förstoppning (vardera hos $< 1\%$).

Permanent utsättning av VITRAKVI för behandlingsutlösta biverkningar förekom hos 2 % av patienterna (2 fall vardera av minskat neutrofilantal, ALAT-ökning och ASAT-ökning, 1 fall vardera av gångstörningar och muskelsvaghet). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT) och efter marknadsintroduktionen. Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 39,0 år (intervall: 0 till 90) med 37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen ($n=361$) var 16,2 månader (intervall: 0,1 till 89,1).

Biverkningar rapporterade hos patienter ($n=361$) behandlade med VITRAKVI visas i tabell 3 och tabell 4.

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 3: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (total säkerhetspopulation, n=361) och efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Alla grader	Grad 3 och 4
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	
	Vanliga	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) ^a Minskat antal leukocyter (leukopeni) ^a
	Mindre vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni) ^{a, b}
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel	
	Vanliga	Gångstörningar Parestesi	Gångstörningar
	Mindre vanliga		Yrsel Parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	
	Vanliga	Dysgeusi ^c	Diarré Kräkningar
	Mindre vanliga		Illamående Förstoppning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Leverskada ^d	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	
	Mindre vanliga		Myalgi Muskelsvaghet ^{a, b}
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	
	Mindre vanliga		Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^a Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ^a Viktökning (onormal viktuppgång)
	Mindre vanliga		Förhöjt alkaliskt fosfatas ^{a, b}

^a biverkningar av grad 4 rapporterades

^b frekvensen för varje grad var < 1 %

^c läkemedelsbiverkningen dysgeusi innefattar de föredragna termerna ”dysgeusi” och ”smakstörning”

^d inkluderar fall med ALAT/ASAT ≥ 3 x ULN och bilirubin ≥ 2 x ULN

Tabell 4: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=135); alla grader

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=43) ^a	Barn (n=67) ^b	Ungdomar (n=25) ^c	Pediatrika patienter (n=135)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)
	Vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga			Yrsel	
	Vanliga	Yrsel	Yrsel Parestesi Gångstörningar	Parestesi Gångstörningar	Yrsel Parestesi Gångstörningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré
	Vanliga		Dysgeusi		Dysgeusi
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Vanliga	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas

^a Spädbarn/småbarn (28 dagar till 23 månader): 5 biverkningar av grad 4 gällande minskat antal neutrofiler (neutropeni) och 2 fall av förhöjt alkaliskt fosfatas rapporterades. Biverkningar av grad 3 inkluderade 11 fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av förhöjt ALAT, 3 fall vardera av anemi, diarré och viktökning (onormal viktuppgång) och 2 fall vardera av förhöjt alkaliskt fosfatas och kräkningar och 1 fall av förhöjt ASAT.

^b Barn (2 till 11 år): 1 biverkning av grad 4, minskat antal leukocyter, rapporterades. 9 rapporterade grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av viktökning (onormal viktuppgång), 2 fall vardera av förhöjt ALAT, anemi, diarré och kräkningar och 1 fall vardera av förhöjt ASAT, gångstörningar, parestesi och myalgi.

^c Ungdomar (12 till <18 år): inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Biverkningar av grad 3 rapporterades i 1 fall vardera av förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, trötthet, gångstörningar och muskelsvaghet.

Beskrivning av valda biverkningar

Neurologiska reaktioner

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för neurologiska reaktioner grad 3 eller 4, vilken observerades hos 10 patienter (3 %) och omfattade gångstörningar (4 patienter, 1 %), yrsel (3 patienter, < 1 %) och parestesi (3 patienter, < 1 %). Den totala incidensen var 20 % för yrsel, 7 % för parestesi och 5 % för gångstörningar. Neurologiska reaktioner som ledde till dosmodifikation eller behandlingsuppehåll omfattade yrsel (1 %), gångstörningar (< 1 %) och parestesi (< 1 %). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av gångstörningar av grad 3. I samtliga fall utom ett kunde patienter med konstaterad antitumöraktivitet som krävde en dosminskning fortsätta behandlingen med lägre dos och/eller längre doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

Avvikande levervärden omfattande ALAT, ASAT, ALP och bilirubin har observerats hos patienter behandlade med VITRAKVI.

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 7 patienter (2 %) och förhöjt ASAT hos 4 patienter (1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 26 (7 %) respektive 22 (6 %) av patienterna. Flertalet grad 3-ökningar var övergående och uppträdde under de första tre behandlingsmånaderna och hade gått tillbaka till grad 1 vid månad 3-4. Förhöjt ALAT och ASAT av grad 2 observerades hos 37 (10 %) respektive 33 (9 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 173 (48 %) respektive 177 (49 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer eller behandlingsuppehåll förekom hos 25 patienter (7 %) respektive 21 patienter (6 %) (se avsnitt 4.4). Två patienter avbröt behandlingen permanent varav 1 patient på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3.

Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och ökningsgrad av bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. I några fall gjordes uppehåll i behandlingen med VITRAKVI varefter behandlingen startades om med reducerad dos, medan behandlingen i andra fall sattes ut permanent (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatriska patienter

Av de 361 patienter som behandlades med VITRAKVI var 135 patienter (37 %) i åldern nyfödd till < 18 år (n=13 från nyfödd till < 3 månader, n=4 ≥ 3 månader till < 6 månader, n=17 ≥ 6 månader till < 12 månader, n=9 ≥ 12 månader till < 2 år, n=30 ≥ 2 år till < 6 år, n=37 ≥ 6 år till < 12 år, n=25 ≥ 12 år till < 18 år). Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2 och försvann utan dosmodifikation eller utsättning av VITRAKVI. Biverkningar av grad 3 eller 4 observerades i allmänhet oftare hos patienter < 6 år. De rapporterades hos 77 % av patienterna i åldern nyfödd till < 3 månader och hos 47 % av patienterna i åldern ≥ 3 månader till < 6 år. Minskat neutrofilantal har rapporterats ha lett till utsättande av studieläkemedel, dosjustering och behandlingsuppehåll.

Äldre

Av de 361 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 69 patienter (19 %) 65 år eller äldre och 22 patienter (6 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningarna yrsel (30 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), anemi (36 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), diarré (25 % jämfört med 23 % hos alla vuxna), muskelsvaghet (13 % jämfört med 11 % hos alla vuxna), minskat antal trombocyter (12 % jämfört med 6 % hos alla vuxna), gångstörningar (9 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) och dysgeusi (9 % jämfört med 6 % 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 symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX12.

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 enzymanalyser hämmade larotreklinib TRKA, TRKB och TRKC med IC₅₀-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 onkogen 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_{max}) liknande den som observeras med larotrectinib 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_{max} med en minskning av det geometriska medelvärdet för QTcF från baseline på -13,2 msek (från -10 till -15,6 msek). 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 5). Två studier 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 364 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 larotrectinib innan juli 2024. 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 60 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Femtiosju av de 60 patienterna 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 på vävnadsprover för de molekylära testmetoderna: Next Generation Sequencing (NGS) användes för 327 patienter, polymeraskedjereaktion (PCR) användes för 14 patienter, fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) användes för 18 patienter och andra testmetoder (sekvensering, NanoString, DNA-mikromatrisanalys eller kromosomal microarray) användes för 5 patienter.

Tabell 5: Kliniska studier som bidrar till effektanalyserna av solida och primära CNS-tumörer

Studiens namn, design och patientpopulation	Dos och formulering	Tumörtyper i effektanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 - En fas I, öppen, doseskalerings- och expansionsstudie; i expansionsfasen krävdes tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion - Vuxna patienter (≥ 18 år) med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser upp till 200 mg en eller två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=4) Spottkörteltumör (n=3) GIST (n=2) ^a Sarkom, mjukvävnad (n=2) NSCLC (n=1) ^{b,c} Okänd primärtumör (n=1)	13
Studie 2 NAVIGATE NCT02576431 - En fas 2 multinationell, öppen "basket study"-studie - Vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	NSCLC (n=29) ^{b,c} Sarkom, mjukvävnad (n=28) Sköldkörteltumör (n=26) ^b Kolontumör (n=25) Spottkörteltumör (n=24) Primär CNS-tumör (n=19) Melanom (n=10) ^b Brösttumör, icke-sekretorisk (n=10) ^b Bukspottkörteltumör (n=7) Brösttumör, sekretorisk (n=5) Kolangiocarcinom (n=4) GIST (n=3) ^a Gastrisk tumör (n=3) Prostatatumör (n=2) Blindarmstumör, atypisk karcinoid lungcancer, skelettsarkom, livmoderhalstumör, levertumör ^e , duodenaltumör, tumör i yttre hörselgången ^b , esofageal tumör, SCLC ^{b,d} , rektaltumör, testikeltumör ^b , tymustumör, okänd primärtumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)	210
Studie 3 SCOUT NCT02637687 - Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalrande expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom - Pediatrika patienter från nyfödd till 21 år med framskriden cancer eller med primär CNS-tumör	Doser upp till 100 mg/m ² två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=49) Sarkom, mjukvävnad (n=42) ^b Primär CNS-tumör (n=41) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=2) Sarkom, skelett (n=2) Brösttumör, sekretorisk, livmoderhalstumör, lipofibromatos, melanom, sköldkörteltumör (n=1 vardera)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består av 304 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 60 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör, oligodendrogliom samt primitiv neuroektodermal tumör som inte är specificerad) med prövarbedömd tumörrespons

^a GIST: gastrointestinal stromatumör

^b hjärnmetastaser observerades hos några patienter med följande tumörtyper: lungcancer (NSCLC, SCLC), sköldkörteltumör, melanom, brösttumör (icke-sekretorisk), tumör i yttre hörselgången, mjukvävnadssarkom och testikeltumör

^c NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

^d SCLC: småcelligt lungkarcinom

^e hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 304 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 44,5 år (intervall 0-90 år); 33 % < 18 år och 67 % ≥ 18 år; 55 % vita och 47 % män; ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). Nittioen procent av patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 72 % fått tidigare systemisk behandling med i median 1 tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugoåtta procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 304 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (24 %), infantilt fibrosarkom (16 %), lungcancer (11 %), sköldkörteltumör (10 %), spottkörteltumör (9 %) och koloncancer (8 %).

Karakteristika vid baseline för de 60 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 9,1 år (intervall 0-79 år); 43 patienter < 18 år och 17 patienter ≥ 18 år; 39 vita patienter; 28 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). Femtiosju patienter (95 %) 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=304) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=60) som resulterade i den poolade populationen (n=364), visas i tabell 6 och tabell 7.

Tabell 6: Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=304) ^a	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=364) ^{a,b}
Total responsfrekvens (ORR) % (n) [95 % KI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Komplett respons (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk komplett respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Partiell respons (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid till första respons (median, månader) [intervall]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Responsduration (median, månader) [intervall]	43,3 [0,0+, 84,7+]	43,3 [0,0+, 84,7+]
% med duration ≥ 12 månader	80 %	79 %
% med duration ≥ 24 månader	66 %	65 %
% med duration ≥ 36 månader	57 %	54 %
% med duration ≥ 48 månader	48 %	47 %

+ betecknar pågående

^a Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (304 patienter).

^b Utvärderad med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (60 patienter).

^c Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotrektnib 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 v1.1.

Tabell 7: Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp*

Tumörtyp	Patienter (n=364)	ORR ^a		månader			DOR
		%	95 % KI	månader			Intervall (månader)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom, mjukvävnad	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primär CNS-tumör	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lungcancer	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Sköldkörteltumör	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spottkörteltumör	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Koloncancer	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Brösttumör	16						
Icke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	EU	EU	1,9+; 23,2+
Bukspottkörtel-tumör	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromatumör	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom, skelett	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Livmoderhalstumör	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	EU	EU	18,7+; 18,7+
Okänd primärtumör	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Tumör i yttre hörselgången	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipfibromatos	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	EU	EU	17,7+; 17,7+

DOR: responsduration

EB: ej bedömbär

EU: ej uppnådd

* Inga data finns tillgängliga för följande tumörtyper: kolangiocarcinom (n=4), gastrisk tumör (n=3), prostatatumör (n=2), blindtarmstumör, levertumör, duodenaltumör, esofageal tumör, rektaltumör, testikeltumör, tymustumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)

+ Betecknar pågående respons

^a Analys utvärderad av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för alla tumörtyper utom patienter med en primär CNS-tumör som utvärderades enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

^b Varav 2 komplett respons, 2 partiell respons

^c Varav 1 komplett respons, 2 partiell respons

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=222) var ORR 51 %. I den pediatrika subpopulationen (n=142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekyllär karakterisering före larotrectinib-behandling var ORR 53 % hos 120 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 68 % hos 137 patienter utan andra genomiska förändringar.

Poolad första analysuppsättning

Den poolade första analysuppsättningen bestod av 304 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 15,9 månader (intervall: 0,1 till 99,4 månader) baserat på brytdatum i juli 2024. Femtiofem procent av patienterna hade fått

VITRAKVI i 12 månader eller mer, 37 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer och 28 % hade fått VITRAKVI i 36 månader eller mer. Uppföljning pågick vid tidpunkten för analysen för 27 % av patienterna.

Vid tidpunkten för analysen var median responsduration 43,3 månader (intervall: 0,0+ till 84,7+), uppskattningsvis 80 % [95 % KI: 74, 86] av responserna varade i 12 månader eller mer, 66 % [95 % KI: 59, 74] av responserna varade i 24 månader eller mer och 57 % [95 % KI: 49; 64] av responserna varade i 36 månader eller mer. Åttiotre procent (83 %) [95 % KI: 79, 88] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart, 73 % [95 % KI: 68, 78] var vid liv efter två år efter behandlingsstart och 68 % [95 % KI: 63; 74] efter tre år då median för total överlevnad ännu inte uppnått. Median progressionsfri överlevnad var 28,0 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 63 % [95 % KI: 57, 69] efter 1 år, 54 % [95 % KI: 48, 60] efter 2 år och 44 % [95 % KI: 38; 50] efter 3 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 66 %.

Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 21 (35 %) av de 60 patienterna med primär CNS-tumör, varav 5 (8 %) av de 60 patienterna uppnådde komplett respons och 16 patienter (27 %) uppnådde partiell respons. Vidare hade 24 patienter (40 %) stabil sjukdom. 13 patienter (22 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,2 och 67,3 månader och behandlingen var pågående hos 20 av 60 patienter, varav samtliga patienter 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 larotrektnib 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 ± 445 ng/ml respektive 5410 ± 3813 ng*tim/ml. *In vitro*-studier tyder på att larotrektnib inte är ett substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier tyder på att larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib var 34 % (intervall: 32 % till 37 %) efter en oral engångsdos på 100 mg. Hos friska vuxna försökspersoner var AUC för larotrektnib i formulering som oral lösning liknande den för larotrektnib i kapsel, med 36 % högre C_{max} för den orala lösningen. C_{max} för larotrektnib 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 larotrektnib

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 pediatriska patienter vid den rekommenderade dosen på 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen högre än hos vuxna (≥ 18 års ålder) som fått dosen 100 mg två gånger dagligen (se tabell 8). Data som definierar exponering hos små barn (1 månad till < 2 års ålder) vid den rekommenderade dosen är begränsade (n=46).

Tabell 8: Exponering ($C_{\max}$ och AUC^a) hos patienter grupperade efter åldersgrupp vid den rekommenderade dosen 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen

Åldersgrupp	n=438 ^b	-faldig skillnad jämfört med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC^a
1 till < 3 månader	12	3,2	4,5
3 till < 6 månader	4	3,0	3,2
6 till < 12 månader	19	2,1	1,7
1 till < 2 år	11	1,6	1,1
2 till < 6 år	37	1,6	1,1
6 till < 12 år	38	1,3	1,2
12 till < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a area under plasmakoncentration-tid-kurvan vid steady-state

^b antal patienter från brytdatum för datainsamling 23 september 2024

^c skillnad i faldighet är förhållandet mellan angiven åldersgrupp och åldersgruppen ≥ 18 år. En 1-faldig skillnad motsvarar ingen skillnad.

Äldre

Det finns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i larotrekthinibexponeringen hos patienter > 65 år jämfört med den hos yngre patienter (< 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 larotrekthinib som en engångsdos. En 1,3-, 2-, och 3,2-faldig ökning i $AUC_{0-\infty}$ för larotrekthinib 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 larotrekthinib som en engångsdos. En 1,25- respektive 1,46-faldig ökning i $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ för larotrekthinib observerades hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion.

Andra särskilda populationer

Kön och etnisk tillhörighet har ingen effekt på den systemiska exponeringen av larotrekthinib baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

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

Larotrektnib 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. Larotrektnib passerar placentan hos båda djurslagen.

Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med larotrektnib har genomförts. I 3-månaders toxicitetsstudier hade larotrektnib 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. Larotrektnib hade inte heller någon effekt på spermatogenesen 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.

Larotrektnib 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 bakkbensfunktion 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 larotrektnib.

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

Säkerhetsfarmakologi

Säkerhetsfarmakologin för larotrektnib 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. Larotrektnib 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. Larotrektnib orsakade inga kognitiva förändringar hos vuxna djur (råttor, möss, cynomolgusapor) vid exponering ($C_{\max}$) minst 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Larotrektnib hade ingen effekt på andningsfunktionen hos råttor vid exponering ($C_{\max}$) åtminstone 8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Hos råttor accelererade larotrektnib passagetiden genom tarmen och ökade gastrisk utsöndring och surhetsgrad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Tryckbläck

Shellack, blekt, avvaxad

Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon 1000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddande skruvlock 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: 22 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://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 larotrectinibsulfat, motsvarande 20 mg larotrectinib.

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 administreringssätt

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 larotrectinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

Pediatrisk population

Dosering till pediatrika patienter baseras på kroppsytan. Rekommenderad dos till pediatrika patienter är 100 mg/m² larotrectinib 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.

Vid biverkningar av grad 3 eller 4 som inte avser avvikande levervärden:

- 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

Dosmodifikation	Vuxna och pediatrika patienter med en kroppsytta på minst 1,0 m²	Pediatrika patienter med en kroppsytta på mindre än 1,0 m²
Första	75 mg två gånger dagligen	75 mg/m ² två gånger dagligen
Andra	50 mg två gånger dagligen	50 mg/m ² två gånger dagligen
Tredje	100 mg en gång dagligen	25 mg/m ² två gånger dagligen ^a

^a Pediatrika patienter som får 25 mg/m² två gånger dagligen ska stå kvar på denna dos även om kroppsytan blir större än 1,0 m² under behandlingens gång. Maximal dos ska vara 25 mg/m² två gånger dagligen vid den tredje dosmodifikationen.

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

Rekommenderade dosmodifikationer vid avvikande levervärden under behandling med VITRAKVI ges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dosmodifikationer och hantering av VITRAKVI vid avvikande levervärden

Laboratorieparametrar	Rekommenderade åtgärder
ALAT och/eller ASAT av grad 2 ($> 3x$ ULN och $\leq 5x$ ULN)	- Utför seriella laboratoriebedömningar med täta mellanrum efter att toxicitet av grad 2 har observerats och tills värdet har normaliserats, för att fastställa om uppehåll i behandlingen eller dosminskning krävs.
ALAT och/eller ASAT av grad 3 ($> 5x$ ULN och $\leq 20x$ ULN) eller ALAT och/eller ASAT av grad 4 ($> 20x$ ULN), med bilirubin $< 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen till dess att biverkningen försvinner eller förbättras till baseline. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum tills värdena har normaliserats eller återgått till baseline. Sätt ut behandlingen permanent om en biverkning inte försvinner. - Återuppta behandlingen vid nästa dosmodifikation om biverkningen försvinner. Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Sätt ut behandlingen permanent vid ALAT- och/eller ASAT-stegring av grad 4 efter att behandlingen har återupptagits.
ALAT och/eller ASAT $\geq 3x$ ULN med bilirubin $\geq 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen och kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum till dess att värdet har normaliserats eller återgått till baseline. - Överväg permanent utsättning av behandlingen. - Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Om behandlingen återupptas, börja vid nästa lägre dos. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum vid omstart. - Sätt ut behandlingen permanent om biverkningen uppstår på nytt efter att behandlingen har återupptagits.

ALAT alaninaminotransferas
ASAT aspartataminotransferas
ULN övre normalgräns

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.

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 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).

Leveroxicitet

Avvikande levervärden inklusive förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP) och bilirubin har observerats hos patienter som fick larotrektrinib (se avsnitt 4.8). Flertalet av ALAT- och ASAT-ökningarna förekom inom 3 månader efter behandlingsstart. Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och förhöjt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. Hos patienter med förhöjda levertransaminaser ska behandling med VITRAKVI skjutas upp, dosmodifieras eller sättas ut permanent beroende på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2). Leverfunktionen inklusive ALAT-, ASAT-, ALP- och bilirubinvärden ska kontrolleras före den första dosen, därefter varannan vecka under den första behandlingsmånaden och sedan månadsvis under behandlingens nästa 6 månader. Därefter regelbundet under behandlingen. Hos patienter som utvecklar transaminasstegringar krävs mer frekventa tester (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.

Parahydroxi bensoater: kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på larotreklinib

Effekt av CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare på larotreklinib

Larotreklinib är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga 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 larotreklinib (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 larotreklinib 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 rifampicin som engångsdos (en P-gp- och BCRP-hämmare) ökade C_{max} och AUC för larotreklinib 1,8- respektive 1,7-faldigt.

Effekt av CYP3A- och P-gp-inducerare på larotreklinib

Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga CYP3A-inducerare och starka P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin eller johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av larotreklinib 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 rifampicin (en stark CYP3A- och P-gp-inducerare) en gång dagligen i 11 dagar minskade C_{max} och AUC för larotreklinib med 71 % respektive 81 %. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande effekten av en måttlig inducerare, men en minskning av larotreklinib-koncentration är förväntad.

Effekter av larotreklinib på andra substanser

Effekter av larotreklinib 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 larotreklinib 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, pimoziid, 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 larotreklinib på CYP2B6-substrat

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

Effekter av larotreklinib på andra transportörs substrat

In vitro-studier tyder på att larotreklinib 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 larotreklinib med OATP1B1-substrat (t ex valsartan, statiner) kan öka deras koncentration.

Effekter av larotreklinib på substrat av PXR-reglerade enzymer

In vitro-studier indikerar att larotreklinib är en svag inducerare av PXR-reglerade enzymer (t ex CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av larotreklinib 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 larotreklinib 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 larotreklinib 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 larotreklinib 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 larotreklinib 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 larotrektnib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks.
En risk för nyfödda barn/spädbarn 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 larotrektnib på fertilitet. Inga relevanta effekter på fertilitet observerades i toxicitetsstudier med upprepade 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 larotrektnib, 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 (36 %), förhöjt ASAT (33 %), kräkningar (30 %), anemi (28 %), förstoppning (28 %), diarré (27 %), illamående (24 %), trötthet (23 %) och yrsel (20 %).

Flertalet biverkningar var av grad 2 eller 3. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna minskat neutrofilantal (2 %), förhöjt ALAT (1 %), förhöjt ASAT, minskat antal leukocyter, minskat antal trombocyter, muskelsvaghet och förhöjt alkaliskt fosfat (vardera $< 1\%$). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi (7 %), viktökning (6 %), diarré (4 %), gångstörningar och kräkningar (vardera 1 %) och trötthet, yrsel, parestesi, illamående, myalgi och förstoppning (vardera hos $< 1\%$).

Permanent utsättning av VITRAKVI för behandlingsutlösta biverkningar förekom hos 2 % av patienterna (2 fall vardera av minskat neutrofilantal, ALAT-ökning och ASAT-ökning, 1 fall vardera av gångstörningar och muskelsvaghet). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT) och efter marknadsintroduktionen. Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 39,0 år (intervall: 0 till 90) med 37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen ($n=361$) var 16,2 månader (intervall: 0,1 till 89,1).

Biverkningar rapporterade hos patienter ($n=361$) behandlade med VITRAKVI visas i tabell 3 och tabell 4.

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 3: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (total säkerhetspopulation, n=361) och efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Alla grader	Grad 3 och 4
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	
	Vanliga	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) ^a Minskat antal leukocyter (leukopeni) ^a
	Mindre vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni) ^{a, b}
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel	
	Vanliga	Gångstörningar Parestesi	Gångstörningar
	Mindre vanliga		Yrsel Parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	
	Vanliga	Dysgeusi ^c	Diarré Kräkningar
	Mindre vanliga		Illamående Förstoppning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Leverskada ^d	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	
	Mindre vanliga		Myalgi Muskelsvaghet ^{a, b}
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	
	Mindre vanliga		Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^a Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ^a Viktökning (onormal viktuppgång)

	Mindre vanliga		Förhöjt alkaliskt fosfatas ^{a, b}
--	----------------	--	--

^a biverkningar av grad 4 rapporterades

^b frekvensen för varje grad var < 1 %

^c läkemedelsbiverkningen dysgeusi innefattar de föredragna termerna ”dysgeusi” och ”smakstörning”

^d inkluderar fall med ALAT/ASAT ≥ 3 x ULN och bilirubin ≥ 2 x ULN

Tabell 4: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=135); alla grader

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=43) ^a	Barn (n=67) ^b	Ungdomar (n=25) ^c	Pediatrika patienter (n=135)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)
	Vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga			Yrsel	
	Vanliga	Yrsel	Yrsel Parestesi Gångstörningar	Parestesi Gångstörningar	Yrsel Parestesi Gångstörningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré
	Vanliga		Dysgeusi		Dysgeusi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Vanliga	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet
Allmänna symtom och symtom vid administrerings-stället	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas

^a Spädbarn/småbarn (28 dagar till 23 månader): 5 biverkningar av grad 4 gällande minskat antal neutrofiler (neutropeni) och 2 fall av förhöjt alkaliskt fosfatas rapporterades. Biverkningar av grad 3 inkluderade 11 fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av förhöjt ALAT, 3 fall vardera av anemi, diarré och viktökning (onormal viktuppgång) och 2 fall vardera av förhöjt alkaliskt fosfatas och kräkningar och 1 fall av förhöjt ASAT.

^b Barn (2 till 11 år): 1 biverkning av grad 4, minskat antal leukocyter, rapporterades. 9 rapporterades grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av viktökning (onormal viktuppgång), 2 fall vardera av förhöjt ALAT, anemi, diarré och kräkningar och 1 fall vardera av förhöjt ASAT, gångstörningar, parestesi och myalgi.

^c Ungdomar (12 till <18 år): inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Biverkningar av grad 3 rapporterades i 1 fall vardera av förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, trötthet, gångstörningar och muskelsvaghet.

Beskrivning av valda biverkningar

Neurologiska reaktioner

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för neurologiska reaktioner grad 3 eller 4, vilken observerades hos 10 patienter (3 %) och omfattade gångstörningar (4 patienter, 1 %), yrsel (3 patienter, < 1 %) och parestesi (3 patienter, < 1 %). Den totala incidensen var 20 % för yrsel, 7 % för parestesi och 5 % för gångstörningar. Neurologiska reaktioner som ledde till dosmodifikation eller behandlingsuppehåll omfattade yrsel (1 %), gångstörningar (< 1 %) och parestesi (< 1 %). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av gångstörningar av grad 3. I samtliga fall utom ett kunde patienter med konstaterad antitumöraktivitet som krävde en dosminskning fortsätta behandlingen med lägre dos och/eller längre doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

Avvikande levervärden omfattande ALAT, ASAT, ALP och bilirubin har observerats hos patienter behandlade med VITRAKVI.

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 7 patienter (2 %) och förhöjt ASAT hos 4 patienter (1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 26 (7 %) respektive 22 (6 %) av patienterna. Flertalet grad 3-ökningar var övergående och uppträdde under de första tre behandlingsmånaderna och hade gått tillbaka till grad 1 vid månad 3-4. Förhöjt ALAT och ASAT av grad 2 observerades hos 37 (10 %) respektive 33 (9 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 173 (48 %) respektive 177 (49 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer eller behandlingsuppehåll förekom hos 25 patienter (7 %) respektive 21 patienter (6 %) (se avsnitt 4.4). Två patienter avbröt behandlingen permanent varav 1 patient på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3.

Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och öknings av bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. I några fall gjordes uppehåll i behandlingen med VITRAKVI varefter behandlingen startades om med reducerad dos, medan behandlingen i andra fall sattes ut permanent (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatriska patienter

Av de 361 patienter som behandlades med VITRAKVI var 135 patienter (37 %) i åldern nyfödd till < 18 år (n=13 från nyfödd till < 3 månader, n=4 ≥ 3 månader till < 6 månader, n=17 ≥ 6 månader till < 12 månader, n=9 ≥ 12 månader till < 2 år, n=30 ≥ 2 år till < 6 år, n=37 ≥ 6 år till < 12 år, n=25 ≥ 12 år till < 18 år). Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2 och försvann utan dosmodifikation eller utsättning av VITRAKVI. Biverkningar av grad 3 eller 4 observerades i allmänhet oftare hos patienter < 6 år. De rapporterades hos 77 % av patienterna i åldern nyfödd till < 3 månader och hos 47 % av patienterna i åldern ≥ 3 månader till < 6 år. Minskat neutrofilantal har rapporterats ha lett till utsättande av studieläkemedel, dosjustering och behandlingsuppehåll.

Äldre

Av de 361 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 69 patienter (19 %) 65 år eller äldre och 22 patienter (6 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningarna yrsel (30 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), anemi (36 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), diarré (25 % jämfört med 23 % hos alla vuxna), muskelsvaghet (13 % jämfört med 11 % hos alla vuxna), minskat antal trombocyter (12 % jämfört med 6 % hos alla vuxna), gångstörningar (9 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) och dysgeusi (9 % jämfört med 6 % 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 symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX12.

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 enzymanalyser hämmade larotreklinib TRKA, TRKB och TRKC med IC₅₀-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 onkogen 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_{max}) liknande den som observeras med larotrectinib 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_{max} med en minskning av det geometriska medelvärde för QTcF från baseline på -13,2 msek (från -10 till -15,6 msek). 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 5). Två studier 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 364 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 larotrectinib innan juli 2024. 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 60 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Femtiosju av de 60 patienterna 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 på vävnadsprover för de molekylära testmetoderna: Next Generation Sequencing (NGS) användes för 327 patienter, polymeraskedjereaktion (PCR) användes för 14 patienter, fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) användes för 18 patienter och andra testmetoder (sekvensering, NanoString, DNA-mikromatrisanalys eller kromosomal microarray) användes för 5 patienter.

Tabell 5: Kliniska studier som bidrar till effektanalyserna av solida och primära CNS-tumörer

Studiens namn, design och patientpopulation	Dos och formulering	Tumörtyper i effektanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 - En fas I, öppen, doseskalerings- och expansionsstudie; i expansionsfasen krävdes tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion - Vuxna patienter (≥ 18 år) med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser upp till 200 mg en eller två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=4) Spottkörteltumör (n=3) GIST (n=2) ^a Sarkom, mjukvävnad (n=2) NSCLC (n=1) ^{b,c} Okänd primärtumör (n=1)	13
Studie 2 NAVIGATE NCT02576431 - En fas 2 multinationell, öppen ”basket study”-studie - Vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	NSCLC (n=29) ^{b,c} Sarkom, mjukvävnad (n=28) Sköldkörteltumör (n=26) ^b Kolontumör (n=25) Spottkörteltumör (n=24) Primär CNS-tumör (n=19) Melanom (n=10) ^b Brösttumör, icke-sekretorisk (n=10) ^b Bukspottkörteltumör (n=7) Brösttumör, sekretorisk (n=5) Kolangiocarcinom (n=4) GIST (n=3) ^a Gastrisk tumör (n=3) Prostatatumör (n=2) Blindarmstumör, atypisk karcinoid lungcancer, skelettsarkom, livmoderhalstumör, levertumör ^e , duodenaltumör, tumör i yttre hörselgången ^b , esofageal tumör, SCLC ^{b,d} , rektaltumör, testikeltumör ^b , tymustumör, okänd primärtumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)	210
Studie 3 SCOUT NCT02637687 - Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalrande expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom - Pediatrika patienter från nyfödd till 21 år med framskriden cancer eller med primär CNS-tumör	Doser upp till 100 mg/m ² två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=49) Sarkom, mjukvävnad (n=42) ^b Primär CNS-tumör (n=41) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=2) Sarkom, skelett (n=2) Brösttumör, sekretorisk, livmoderhalstumör, lipofibromatos, melanom, sköldkörteltumör (n=1 vardera)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består av 304 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 60 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör, oligodendrogliom samt primitiv neuroektodermal tumör som inte är specificerad) med prövarbedömd tumörrespons

^a GIST: gastrointestinal stromatumör

^b hjärnmetastaser observerades hos några patienter med följande tumörtyper: lungcancer (NSCLC, SCLC), sköldkörteltumör, melanom, brösttumör (icke-sekretorisk), tumör i yttre hörselgången, mjukvävnadssarkom och testikeltumör

^c NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

^d SCLC: småcelligt lungkarcinom

^e hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 304 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 44,5 år (intervall 0-90 år); 33 % < 18 år och 67 % ≥ 18 år; 55 % vita och 47 % män; ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). Nittioen procent av patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 72 % fått tidigare systemisk behandling med i median 1 tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugoåtta procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 304 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (24 %), infantilt fibrosarkom (16 %), lungcancer (11 %), sköldkörteltumör (10 %), spottkörteltumör (9 %) och koloncancer (8 %).

Karakteristika vid baseline för de 60 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 9,1 år (intervall 0-79 år); 43 patienter < 18 år och 17 patienter ≥ 18 år; 39 vita patienter; 28 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). Femtiosju patienter (95 %) 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=304) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=60) som resulterade i den poolade populationen (n=364), visas i tabell 6 och tabell 7.

Tabell 6: Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=304) ^a	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=364) ^{a,b}
Total responsfrekvens (ORR) % (n) [95 % KI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Komplett respons (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk komplett respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Partiell respons (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid till första respons (median, månader) [intervall]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Responsduration (median, månader) [intervall]	43,3 [0,0+, 84,7+]	43,3 [0,0+, 84,7+]
% med duration ≥ 12 månader	80 %	79 %
% med duration ≥ 24 månader	66 %	65 %
% med duration ≥ 36 månader	57 %	54 %
% med duration ≥ 48 månader	48 %	47 %

+ betecknar pågående

^a Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (304 patienter).

^b Utvärderad med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (60 patienter).

^c Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotrektnib 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 v1.1.

Tabell 7: Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp*

Tumörtyp	Patienter (n=364)	ORR ^a		DOR			Intervall (månader)
		%	95 % KI	månader			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom, mjukvävnad	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primär CNS-tumör	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lungcancer	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Sköldkörteltumör	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spottkörteltumör	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Koloncancer	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Brösttumör	16						
Icke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	EU	EU	1,9+; 23,2+
Bukspottkörtel-tumör	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromatumör	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom, skelett	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Livmoderhalstumör	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	EU	EU	18,7+; 18,7+
Okänd primärtumör	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Tumör i yttre hörselgången	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatos	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	EU	EU	17,7+; 17,7+

DOR: responsduration

EB: ej bedömbär

EU: ej uppnådd

* Inga data finns tillgängliga för följande tumörtyper: kolangiocarcinom (n=4), gastrisk tumör (n=3), prostatatumör (n=2), blindtarmstumör, levertumör, duodenaltumör, esofageal tumör, rektaltumör, testikeltumör, tymustumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)

+ Betecknar pågående respons

^a Analys utvärderad av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för alla tumörtyper utom patienter med en primär CNS-tumör som utvärderades enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

^b Varav 2 komplett respons, 2 partiell respons

^c Varav 1 komplett respons, 2 partiell respons

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=222) var ORR 51 %. I den pediatrika subpopulationen (n=142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekyllär karakterisering före larotrektinib-behandling var ORR 53 % hos 120 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 68 % hos 137 patienter utan andra genomiska förändringar.

Poolad första analysuppsättning

Den poolade första analysuppsättningen bestod av 304 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 15,9 månader (intervall: 0,1 till 99,4 månader) baserat på brytdatum i juli 2024. Femtiofem procent av patienterna hade fått VITRAKVI i 12 månader eller mer, 37 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer och 28 % hade fått VITRAKVI i 36 månader eller mer. Uppföljning pågick vid tidpunkten för analysen för 27 % av patienterna.

Vid tidpunkten för analysen var median responsduration 43,3 månader (intervall: 0,0+ till 84,7+), uppskattningsvis 80 % [95 % KI: 74, 86] av responserna varade i 12 månader eller mer, 66 % [95 % KI: 59, 74] av responserna varade i 24 månader eller mer och 57 % [95 % KI: 49; 64] av responserna varade i 36 månader eller mer. Åttiotre procent (83 %) [95 % KI: 79, 88] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart, 73 % [95 % KI: 68, 78] var vid liv efter två år efter behandlingsstart och 68 % [95 % KI: 63; 74] efter tre år då median för total överlevnad ännu inte uppnåts. Median progressionsfri överlevnad var 28,0 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 63 % [95 % KI: 57, 69] efter 1 år, 54 % [95 % KI: 48, 60] efter 2 år och 44 % [95 % KI: 38; 50] efter 3 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 66 %.

Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 21 (35 %) av de 60 patienterna med primär CNS-tumör, varav 5 (8 %) av de 60 patienterna uppnådde komplett respons och 16 patienter (27 %) uppnådde partiell respons. Vidare hade 24 patienter (40 %) stabil sjukdom. 13 patienter (22 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,2 och 67,3 månader och behandlingen var pågående hos 20 av 60 patienter, varav samtliga patienter 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 larotrektrinib 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 ± 445 ng/ml respektive 5410 ± 3813 ng*tim/ml. *In vitro*-studier tyder på att larotrektrinib inte är ett substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

In vitro-studier tyder på att larotrektrinib 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 larotrektrinib 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 larotrektnib var 34 % (intervall: 32 % till 37 %) efter en oral engångsdos på 100 mg. Hos friska vuxna försökspersoner var AUC för larotrektnib i formulering som oral lösning liknande den för larotrektnib i kapsel, med 36 % högre $C_{\max}$ för den orala lösningen. $C_{\max}$ för larotrektnib 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 larotrektnib

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 pediatriska patienter vid den rekommenderade dosen på 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen högre än hos vuxna (≥ 18 års ålder) som fått dosen 100 mg två gånger dagligen (se tabell 8). Data som definierar exponering hos små barn (1 månad till < 2 års ålder) vid den rekommenderade dosen är begränsade (n=46).

Tabell 8: Exponering ($C_{\max}$ och AUC^a) hos patienter grupperade efter åldersgrupp vid den rekommenderade dosen 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen

Åldersgrupp	n=438 ^b	-faldig skillnad jämfört med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 till < 3 månader	12	3,2	4,5
3 till < 6 månader	4	3,0	3,2
6 till < 12 månader	19	2,1	1,7
1 till < 2 år	11	1,6	1,1
2 till < 6 år	37	1,6	1,1
6 till < 12 år	38	1,3	1,2
12 till < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a area under plasmakoncentration-tid-kurvan vid steady-state

^b antal patienter från brytdatum för datainsamling 23 september 2024

^c skillnad i faldighet är förhållandet mellan angiven åldersgrupp och åldersgruppen ≥ 18 år. En 1-faldig skillnad motsvarar ingen skillnad.

Äldre

Det finns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i larotrektnibexponeringen hos patienter > 65 år jämfört med den hos yngre patienter (< 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 larotrektnib som en engångsdos. En 1,3-, 2-, och 3,2-faldig ökning i AUC_{0-inf} för larotrektnib 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 larotrektnib som en engångsdos. En 1,25- respektive 1,46-faldig ökning i $C_{\max}$ och AUC_{0-inf} för larotrektnib observerades hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion.

Andra särskilda populationer

Kön och etnisk tillhörighet har ingen effekt på den systemiska exponeringen av larotrektnib baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

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 (STD₁₀) 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

Larotrektnib 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. Larotrektnib passerar placentan hos båda djurslagen.

Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med larotrektnib har genomförts. I 3-månaders toxicitetsstudier hade larotrektnib 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. Larotrektnib hade inte heller någon effekt på spermatogenesen 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.

Larotrektnib 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 bakkensfunktion 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 larotrektnib.

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

Säkerhetsfarmakologi

Säkerhetsfarmakologin för larotrektnib 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. Larotrektnib 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. Larotrektnib orsakade inga kognitiva förändringar hos vuxna djur (råttor, möss, cynomolgusapor) vid exponering ($C_{\max}$) minst 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Larotrektnib hade ingen effekt på andningsfunktionen hos råttor vid exponering ($C_{\max}$) åtminstone 8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Hos råttor accelererade larotrektnib passagetiden genom tarmen och ökade gastrisk utsöndring och surhetsgrad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Sackaros
Hydroxietylpropylbetadex 0,69
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 skruvlock 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 adapterns 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 upprätt 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 fyllningsvolymer visas i tabell 9.
- 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 9: 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: 22 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://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 larotrectinibsulfat, motsvarande 20 mg larotrectinib.

Hjälpämnen med känd effekt:

En ml oral lösning innehåller 2 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Färglös till gul eller orange eller röd eller brunaktig 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 administreringssätt

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 larotrectinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

Pediatrisk population

Dosering till pediatriska patienter baseras på kroppsytan. Rekommenderad dos till pediatriska patienter är 100 mg/m² larotrectinib 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.

Vid biverkningar av grad 3 eller 4 som inte avser avvikande levervärden:

- 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

Dosmodifikation	Vuxna och pediatrika patienter med en kroppsytta på minst 1,0 m²	Pediatrika patienter med en kroppsytta på mindre än 1,0 m²
Första	75 mg två gånger dagligen	75 mg/m ² två gånger dagligen
Andra	50 mg två gånger dagligen	50 mg/m ² två gånger dagligen
Tredje	100 mg en gång dagligen	25 mg/m ² två gånger dagligen ^a

^a Pediatrika patienter som får 25 mg/m² två gånger dagligen ska stå kvar på denna dos även om kroppsytan blir större än 1,0 m² under behandlingens gång. Maximal dos ska vara 25 mg/m² två gånger dagligen vid den tredje dosmodifikationen.

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

Rekommenderade dosmodifikationer vid avvikande levervärden under behandling med VITRAKVI ges i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dosmodifikationer och hantering av VITRAKVI vid avvikande levervärden

Laboratorieparametrar	Rekommenderade åtgärder
ALAT och/eller ASAT av grad 2 ($> 3x$ ULN och $\leq 5x$ ULN)	- Utför seriella laboratoriebedömningar med täta mellanrum efter att toxicitet av grad 2 har observerats och tills värdet har normaliserats, för att fastställa om uppehåll i behandlingen eller dosminskning krävs.
ALAT och/eller ASAT av grad 3 ($> 5x$ ULN och $\leq 20x$ ULN) eller ALAT och/eller ASAT av grad 4 ($> 20x$ ULN), med bilirubin $< 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen till dess att biverkningen försvinner eller förbättras till baseline. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum tills värdena har normaliserats eller återgått till baseline. Sätt ut behandlingen permanent om en biverkning inte försvinner. - Återuppta behandlingen vid nästa dosmodifikation om biverkningen försvinner. Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Sätt ut behandlingen permanent vid ALAT- och/eller ASAT-stegring av grad 4 efter att behandlingen har återupptagits.
ALAT och/eller ASAT $\geq 3x$ ULN med bilirubin $\geq 2x$ ULN	- Gör uppehåll i behandlingen och kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum till dess att värdet har normaliserats eller återgått till baseline. - Överväg permanent utsättning av behandlingen. - Behandlingen ska endast återupptas hos patienter för vilka nyttan överväger risken. - Om behandlingen återupptas, börja vid nästa lägre dos. Kontrollera leverfunktionen med täta mellanrum vid omstart. - Sätt ut behandlingen permanent om biverkningen uppstår på nytt efter att behandlingen har återupptagits.

ALAT alaninaminotransferas
ASAT aspartataminotransferas
ULN övre normalgräns

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.

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 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).

Leveroxicitet

Avvikande levervärden inklusive förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas (ALP) och bilirubin har observerats hos patienter som fick larotrektrinib (se avsnitt 4.8). Flertalet av ALAT- och ASAT-ökningarna förekom inom 3 månader efter behandlingsstart. Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och förhöjt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. Hos patienter med förhöjda levertransaminaser ska behandling med VITRAKVI skjutas upp, dosmodifieras eller sättas ut permanent beroende på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2). Leverfunktionen inklusive ALAT-, ASAT-, ALP- och bilirubinvärden ska kontrolleras före den första dosen, därefter varannan vecka under den första behandlingsmånaden och sedan månadsvis under behandlingens nästa 6 månader. Därefter regelbundet under behandlingen. Hos patienter som utvecklar transaminasstegringar krävs mer frekventa tester (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

Natriumbensoat: detta läkemedel innehåller 2 mg per 1 ml.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på larotrektnib

Effekt av CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare på larotrektnib

Larotrektnib är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga 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 larotrektnib (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 larotrektnib 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 rifampicin som engångsdos (en P-gp- och BCRP-hämmare) ökade C_{max} och AUC för larotrektnib 1,8- respektive 1,7-faldigt.

Effekt av CYP3A- och P-gp-inducerare på larotrektnib

Samtidig administrering av VITRAKVI och starka eller måttliga CYP3A-inducerare och starka P-gp-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin eller johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av larotrektnib 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 rifampicin (en stark CYP3A- och P-gp-inducerare) en gång dagligen i 11 dagar minskade C_{max} och AUC för larotrektnib med 71 % respektive 81 %. Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande effekten av en måttlig inducerare, men en minskning av larotrektnib-koncentration är förväntad.

Effekter av larotrektnib på andra substanser

Effekter av larotrektnib 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 larotrektnib är en svag CYP3A-hämmare.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt 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 larotrekatinib på CYP2B6-substrat

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

Effekter av larotrekatinib på andra transportörs substrat

In vitro-studier tyder på att larotrekatinib 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 larotrekatinib med OATP1B1-substrat (t ex valsartan, statiner) kan öka deras koncentration.

Effekter av larotrekatinib på substrat av PXR-reglerade enzymer

In vitro-studier indikerar att larotrekatinib är en svag inducerare av PXR-reglerade enzymer (t ex CYP2C-familjen och UGT). Samtidig administrering av larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib 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 larotrekatinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks.

En risk för nyfödda barn/spädbarn 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 larotrekatinib 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 larotrectinib, 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 (36 %), förhöjt ASAT (33 %), kräkningar (30 %), anemi (28 %), förstoppning (28 %), diarré (27 %), illamående (24 %), trötthet (23 %) och yrsel (20 %).

Flertalet biverkningar var av grad 2 eller 3. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna minskat neutrofilantal (2 %), förhöjt ALAT (1 %), förhöjt ASAT, minskat antal leukocyter, minskat antal trombocyter, muskelsvaghet och förhöjt alkaliskt fosfat (vardera $< 1\%$). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi (7 %), viktökning (6 %), diarré (4 %), gångstörningar och kräkningar (vardera 1 %) och trötthet, yrsel, parestesi, illamående, myalgi och förstoppning (vardera hos $< 1\%$).

Permanent utsättning av VITRAKVI för behandlingsutlösta biverkningar förekom hos 2 % av patienterna (2 fall vardera av minskat neutrofilantal, ALAT-ökning och ASAT-ökning, 1 fall vardera av gångstörningar och muskelsvaghet). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 361 patienter med TRK-fusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT) och efter marknadsintroduktionen. Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 39,0 år (intervall: 0 till 90) med 37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen ($n=361$) var 16,2 månader (intervall: 0,1 till 89,1).

Biverkningar rapporterade hos patienter ($n=361$) behandlade med VITRAKVI visas i tabell 3 och tabell 4.

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 3: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (total säkerhetspopulation, n=361) och efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Alla grader	Grad 3 och 4
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	
	Vanliga	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) ^a Minskat antal leukocyter (leukopeni) ^a
	Mindre vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni) ^{a, b}
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel	
	Vanliga	Gångstörningar Parestesi	Gångstörningar
	Mindre vanliga		Yrsel Parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	
	Vanliga	Dysgeusi ^c	Diarré Kräkningar
	Mindre vanliga		Illamående Förstoppning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Leverskada ^d	
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	
	Mindre vanliga		Myalgi Muskelsvaghet ^{a, b}
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	
	Mindre vanliga		Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^a Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ^a Viktökning (onormal viktuppgång)
	Mindre vanliga		Förhöjt alkaliskt fosfatas ^{a, b}

^a biverkningar av grad 4 rapporterades

^b frekvensen för varje grad var < 1 %

^c läkemedelsbiverkningen dysgeusi innefattar de föredragna termerna ”dysgeusi” och ”smakstörning”

^d inkluderar fall med ALAT/ASAT ≥ 3 x ULN och bilirubin ≥ 2 x ULN

Tabell 4: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=135); alla grader

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=43) ^a	Barn (n=67) ^b	Ungdomar (n=25) ^c	Pediatrika patienter (n=135)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni)	Anemi Minskat antal neutrofiler (neutropeni) Minskat antal leukocyter (leukopeni) Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)
	Vanliga		Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	Minskat antal trombocyter (trombocytopeni)	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga			Yrsel	
	Vanliga	Yrsel	Yrsel Parestesi Gångstörningar	Parestesi Gångstörningar	Yrsel Parestesi Gångstörningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré	Illamående Förstoppning Kräkningar Diarré
	Vanliga		Dysgeusi		Dysgeusi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga		Myalgi	Myalgi	Myalgi
	Vanliga	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Muskelsvaghet
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Förhöjt viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-transferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas

^a Spädbarn/småbarn (28 dagar till 23 månader): 5 biverkningar av grad 4 gällande minskat antal neutrofiler (neutropeni) och 2 fall av förhöjt alkaliskt fosfatas rapporterades. Biverkningar av grad 3 inkluderade 11 fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av förhöjt ALAT, 3 fall vardera av anemi, diarré och viktökning (onormal viktuppgång) och 2 fall vardera av förhöjt alkaliskt fosfatas och kräkningar och 1 fall av förhöjt ASAT.

^b Barn (2 till 11 år): 1 biverkning av grad 4, minskat antal leukocyter, rapporterades. 9 rapporterade grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 4 fall av viktökning (onormal viktuppgång), 2 fall vardera av förhöjt ALAT, anemi, diarré

och kräkningar och 1 fall vardera av förhöjt ASAT, gångstörningar, parestesi och myalgi.
c Ungdomar (12 till <18 år): inga biverkningar av grad 4 rapporterades. Biverkningar av grad 3 rapporterades i 1 fall vardera av förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, trötthet, gångstörningar och muskelsvaghet.

Beskrivning av valda biverkningar

Neurologiska reaktioner

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för neurologiska reaktioner grad 3 eller 4, vilken observerades hos 10 patienter (3 %) och omfattade gångstörningar (4 patienter, 1 %), yrsel (3 patienter, < 1 %) och parestesi (3 patienter, < 1 %). Den totala incidensen var 20 % för yrsel, 7 % för parestesi och 5 % för gångstörningar. Neurologiska reaktioner som ledde till dosmodifikation eller behandlingsuppehåll omfattade yrsel (1 %), gångstörningar (< 1 %) och parestesi (< 1 %). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av gångstörningar av grad 3. I samtliga fall utom ett kunde patienter med konstaterad antitumöraktivitet som krävde en dosminskning fortsätta behandlingen med lägre dos och/eller längre doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

Avvikande levervärden omfattande ALAT, ASAT, ALP och bilirubin har observerats hos patienter behandlade med VITRAKVI.

I den totala säkerhetsdatabasen (n=361) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 7 patienter (2 %) och förhöjt ASAT hos 4 patienter (1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 26 (7 %) respektive 22 (6 %) av patienterna. Flertalet grad 3-ökningar var övergående och uppträdde under de första tre behandlingsmånaderna och hade gått tillbaka till grad 1 vid månad 3-4. Förhöjt ALAT och ASAT av grad 2 observerades hos 37 (10 %) respektive 33 (9 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 173 (48 %) respektive 177 (49 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer eller behandlingsuppehåll förekom hos 25 patienter (7 %) respektive 21 patienter (6 %) (se avsnitt 4.4). Två patienter avbröt behandlingen permanent varav 1 patient på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3.

Fall av levertoxicitet med förhöjt ALAT och/eller ASAT av svårighetsgrad 2, 3 eller 4 och ökningar av bilirubin $\geq 2 \times$ ULN har rapporterats. I några fall gjordes uppehåll i behandlingen med VITRAKVI varefter behandlingen startades om med reducerad dos, medan behandlingen i andra fall sattes ut permanent (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatriska patienter

Av de 361 patienter som behandlades med VITRAKVI var 135 patienter (37 %) i åldern nyfödd till < 18 år (n=13 från nyfödd till < 3 månader, n=4 ≥ 3 månader till < 6 månader, n=17 ≥ 6 månader till < 12 månader, n=9 ≥ 12 månader till < 2 år, n=30 ≥ 2 år till < 6 år, n=37 ≥ 6 år till < 12 år, n=25 ≥ 12 år till < 18 år). Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2 och försvann utan dosmodifikation eller utsättning av VITRAKVI. Biverkningar av grad 3 eller 4 observerades i allmänhet oftare hos patienter < 6 år. De rapporterades hos 77 % av patienterna i åldern nyfödd till < 3 månader och hos 47 % av patienterna i åldern ≥ 3 månader till < 6 år. Minskat neutrofilantal har rapporterats ha lett till utsättande av studieläkemedel, dosjustering och behandlingsuppehåll.

Äldre

Av de 361 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 69 patienter (19 %) 65 år eller äldre och 22 patienter (6 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningarna yrsel (30 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), anemi (36 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), diarré (25 % jämfört med 23 % hos alla vuxna), muskelsvaghet (13 % jämfört med 11 % hos alla vuxna), minskat antal trombocyter (12 % jämfört med 6 % hos alla vuxna), gångstörningar (9 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) och dysgeusi (9 % jämfört med 6 % 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 understödjande åtgärder och ge symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX12.

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 enzymanalyser hämmade larotreklinib TRKA, TRKB och TRKC med IC₅₀-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 onkogen 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_{max}) 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_{max} med en minskning av det geometriska medelvärde för QTcF från baseline på -13,2 msek (från -10 till -15,6 msek). 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 5). Två studier 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 364 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 2024. 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 effektmåten var total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR), fastställd av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC).

Dessutom behandlades 60 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Femtiosju av de 60 patienterna 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 på vävnadsprover för de molekylära testmetoderna: Next Generation Sequencing (NGS) användes för 327 patienter, polymeraskedjereaktion (PCR) användes för 14 patienter, fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) användes för 18 patienter och andra testmetoder (sekvensering, NanoString, DNA-mikromatrisanalys eller kromosomal microarray) användes för 5 patienter.

Tabell 5: Kliniska studier som bidrar till effektanalyserna av solida och primära CNS-tumörer

Studiens namn, design och patientpopulation	Dos och formulering	Tumörtyper i effektanalysen	n
Studie 1 NCT02122913 - En fas I, öppen, doseskalerings- och expansionsstudie; i expansionsfasen krävdes tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion - Vuxna patienter (≥ 18 år) med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	Doser upp till 200 mg en eller två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Sköldkörteltumör (n=4) Spottkörteltumör (n=3) GIST (n=2) ^a Sarkom, mjukvävnad (n=2) NSCLC (n=1) ^{b,c} Okänd primärtumör (n=1)	13
Studie 2 NAVIGATE NCT02576431 - En fas 2 multinationell, öppen ”basket study”-studie - Vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år med framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion	100 mg två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	NSCLC (n=29) ^{b,c} Sarkom, mjukvävnad (n=28) Sköldkörteltumör (n=26) ^b Kolontumör (n=25) Spottkörteltumör (n=24) Primär CNS-tumör (n=19) Melanom (n=10) ^b Brösttumör, icke-sekretorisk (n=10) ^b Bukspottkörteltumör (n=7) Brösttumör, sekretorisk (n=5) Kolangiocarcinom (n=4) GIST (n=3) ^a Gastrisk tumör (n=3) Prostatatumör (n=2) Blindtarmstumör, atypisk karcinoid lungcancer, skelettsarkom, livmoderhalstumör, levertumör ^e , duodenaltumör, tumör i yttre hörselgången ^b , esofageal tumör, SCLC ^{b,d} , rektaltumör, testikeltumör ^b , tymustumör, okänd primärtumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)	210
Studie 3 SCOUT NCT02637687 - Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalrande expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom - Pediatrika patienter från nyfödd till 21 år med framskriden cancer eller med primär CNS-tumör	Doser upp till 100 mg/m ² två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=49) Sarkom, mjukvävnad (n=42) ^b Primär CNS-tumör (n=41) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=2) Sarkom, skelett (n=2) Brösttumör, sekretorisk, livmoderhalstumör, lipofibromatos, melanom, sköldkörteltumör (n=1 vardera)	141
Totalt antal patienter (n)*			364

* består av 304 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 60 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör, oligodendrogliom samt primitiv neuroektodermal tumör som inte är specificerad) med prövarbedömd tumörrespons

^a GIST: gastrointestinal stromatumör

^b hjärnmetastaser observerades hos några patienter med följande tumörtyper: lungcancer (NSCLC, SCLC), sköldkörteltumör, melanom, brösttumör (icke-sekretorisk), tumör i yttre hörselgången, mjukvävnadssarkom och testikeltumör

^c NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

^d SCLC: småcelligt lungkarcinom

^e hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 304 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 44,5 år (intervall 0-90 år); 33 % < 18 år och 67 % ≥ 18 år; 55 % vita och 47 % män; ECOG PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) eller 3 (2 %). Nittioen procent av patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 72 % fått tidigare systemisk behandling med i median 1 tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugoåtta procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 304 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (24 %), infantilt fibrosarkom (16 %), lungcancer (11 %), sköldkörteltumör (10 %), spottkörteltumör (9 %) och koloncancer (8 %).

Karakteristika vid baseline för de 60 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 9,1 år (intervall 0-79 år); 43 patienter < 18 år och 17 patienter ≥ 18 år; 39 vita patienter; 28 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (52 patienter) eller 2 (5 patienter). Femtiosju patienter (95 %) 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=304) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=60) som resulterade i den poolade populationen (n=364), visas i tabell 6 och tabell 7.

Tabell 6: Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=304) ^a	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=364) ^{a,b}
Total responsfrekvens (ORR) % (n) [95 % KI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Komplett respons (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Patologisk komplett respons ^c	7 % (20)	5 % (20)
Partiell respons (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Tid till första respons (median, månader) [intervall]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Responsduration (median, månader) [intervall]	43,3 [0,0+, 84,7+]	43,3 [0,0+, 84,7+]
% med duration ≥ 12 månader	80 %	79 %
% med duration ≥ 24 månader	66 %	65 %
% med duration ≥ 36 månader	57 %	54 %
% med duration ≥ 48 månader	48 %	47 %

+ betecknar pågående

^a Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (304 patienter).

^b Utvärderad med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (60 patienter).

^c 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.

Tabell 7: Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp*

Tumörtyp	Patienter (n=364)	ORR ^a		DOR			Intervall (månader)
		%	95 % KI	månader			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom, mjukvävnad	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primär CNS-tumör	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantilt fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lungcancer	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Sköldkörteltumör	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Spottkörteltumör	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Koloncancer	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Brösttumör	16						
Icke-sekretorisk ^c	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3+
Sekretorisk ^b	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	EU	EU	1,9+; 23,2+
Bukspottkörtel-tumör	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinal stromatumör	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom, skelett	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Livmoderhalstumör	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	EU	EU	18,7+; 18,7+
Okänd primärtumör	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Tumör i yttre hörselgången	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatos	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	EU	EU	17,7+; 17,7+

DOR: responsduration

EB: ej bedömbär

EU: ej uppnådd

* Inga data finns tillgängliga för följande tumörtyper: kolangiocarcinom (n=4), gastrisk tumör (n=3), prostatatumör (n=2), blindtarmstumör, levertumör, duodenaltumör, esofageal tumör, rektaltumör, testikeltumör, tymustumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)

+ Betecknar pågående respons

^a Analys utvärderad av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för alla tumörtyper utom patienter med en primär CNS-tumör som utvärderades enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

^b Varav 2 komplett respons, 2 partiell respons

^c Varav 1 komplett respons, 2 partiell respons

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=222) var ORR 51 %. I den pediatrika subpopulationen (n=142) var ORR 74 %.

Hos 257 patienter med bred molekyllär karakterisering före larotrektinib-behandling var ORR 53 % hos 120 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 68 % hos 137 patienter utan andra genomiska förändringar.

Poolad första analysuppsättning

Den poolade första analysuppsättningen bestod av 304 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 15,9 månader (intervall: 0,1 till 99,4 månader) baserat på brytdatum i juli 2024. Femtiofem procent av patienterna hade fått VITRAKVI i 12 månader eller mer, 37 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer och 28 % hade fått VITRAKVI i 36 månader eller mer. Uppföljning pågick vid tidpunkten för analysen för 27 % av patienterna.

Vid tidpunkten för analysen var median responsduration 43,3 månader (intervall: 0,0+ till 84,7+), uppskattningsvis 80 % [95 % KI: 74, 86] av responserna varade i 12 månader eller mer, 66 % [95 % KI: 59, 74] av responserna varade i 24 månader eller mer och 57 % [95 % KI: 49; 64] av responserna varade i 36 månader eller mer. Åttiotre procent (83 %) [95 % KI: 79, 88] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart, 73 % [95 % KI: 68, 78] var vid liv efter två år efter behandlingsstart och 68 % [95 % KI: 63; 74] efter tre år då median för total överlevnad ännu inte uppnåts. Median progressionsfri överlevnad var 28,0 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 63 % [95 % KI: 57, 69] efter 1 år, 54 % [95 % KI: 48, 60] efter 2 år och 44 % [95 % KI: 38; 50] efter 3 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 66 %.

Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 21 (35 %) av de 60 patienterna med primär CNS-tumör, varav 5 (8 %) av de 60 patienterna uppnådde komplett respons och 16 patienter (27 %) uppnådde partiell respons. Vidare hade 24 patienter (40 %) stabil sjukdom. 13 patienter (22 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,2 och 67,3 månader och behandlingen var pågående hos 20 av 60 patienter, varav samtliga patienter 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 ± 445 ng/ml respektive 5410 ± 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 larotrektnib var 34 % (intervall: 32 % till 37 %) efter en oral engångsdos på 100 mg. Hos friska vuxna försökspersoner var AUC för larotrektnib i formulering som oral lösning liknande den för larotrektnib i kapsel, med 36 % högre $C_{\max}$ för den orala lösningen. $C_{\max}$ för larotrektnib 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 larotrektnib

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 larotrektnib 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 vid den rekommenderade dosen på 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen högre än hos vuxna (≥ 18 års ålder) som fått dosen 100 mg två gånger dagligen (se tabell 8). Data som definierar exponering hos små barn (1 månad till < 2 års ålder) vid den rekommenderade dosen är begränsade (n=46).

Tabell 8: Exponering ($C_{\max}$ och AUC^a) hos patienter grupperade efter åldersgrupp vid den rekommenderade dosen 100 mg/m² med en högsta dos på 100 mg två gånger dagligen

Åldersgrupp	n=438 ^b	-faldig skillnad jämfört med patienter ≥ 18 år ^c	
		$C_{\max}$	AUC ^a
1 till < 3 månader	12	3,2	4,5
3 till < 6 månader	4	3,0	3,2
6 till < 12 månader	19	2,1	1,7
1 till < 2 år	11	1,6	1,1
2 till < 6 år	37	1,6	1,1
6 till < 12 år	38	1,3	1,2
12 till < 18 år	32	0,9	0,8
≥ 18 år	285	1,0	1,0

^a area under plasmakoncentration-tid-kurvan vid steady-state

^b antal patienter från brytdatum för datainsamling 23 september 2024

^c skillnad i faldighet är förhållandet mellan angiven åldersgrupp och åldersgruppen ≥ 18 år. En 1-faldig skillnad motsvarar ingen skillnad.

Äldre

Det finns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i larotreklinibexponeringen hos patienter > 65 år jämfört med den hos yngre patienter (< 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-inf} 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-inf} för larotreklinib observerades hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion.

Andra särskilda populationer

Kön och etnisk tillhörighet har ingen effekt på den systemiska exponeringen av larotreklinib baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

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 (STD₁₀) 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

Larotrektnib 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. Larotrektnib passerar placentan hos båda djurslagen.

Reproduktionstoxicitet

Inga fertilitetsstudier med larotrektnib har genomförts. I 3-månaders toxicitetsstudier hade larotrektnib 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. Larotrektnib hade inte heller någon effekt på spermatogenesen 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.

Larotrektnib 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 bakkensfunktion 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 larotrektnib.

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

Säkerhetsfarmakologi

Säkerhetsfarmakologin för larotrektnib 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. Larotrektnib 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. Larotrektnib orsakade inga kognitiva förändringar hos vuxna djur (råttor, möss, cynomolgusapor) vid exponering ($C_{\max}$) minst 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Larotrektnib hade ingen effekt på andningsfunktionen hos råttor vid exponering ($C_{\max}$) åtminstone 8 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa. Hos råttor accelererade larotrektnib passagetiden genom tarmen och ökade gastrisk utsöndring och surhetsgrad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Hydroxipropylbetadex 0,69
Sukralos (E 955)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumbensoat (E 211)
Jordgubbssmak
Citronsyra (E 330)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande: 10 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 skruvlock av polypropen (PP).

Varje kartong innehåller två flaskor med 50 ml oral lösning i vardera.

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 adapterns 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 upprätt 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 fyllningsvolymen visas i tabell 9.
- 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 9: 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/1/19/1385/004 – 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: 22 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://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 tillverkningsats

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 tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

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 webbplatsen 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 LÄKEMEDEL

• 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:

Beskrivning	Förfallodatum
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

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 larotrektinibsulfat, motsvarande 25 mg larotrektinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM 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. LÄKEMEDELETS NAMN**

VITRAKVI 25 mg hårda kapslar
larotrektinib

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

Varje kapsel innehåller larotrektinibsulfat, motsvarande 25 mg larotrektinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sväljes hela.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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
larotreklinib

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

Varje kapsel innehåller larotreklinib sulfat, motsvarande 100 mg larotreklinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM 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 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. LÄKEMEDELETS NAMN**

VITRAKVI 100 mg hårda kapslar
larotrektnib

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

Varje kapsel innehåller larotrektnib sulfat, motsvarande 100 mg larotrektnib.

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 LÄKEMEDET 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. 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. LÄKEMEDELSFORM 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

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. 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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS 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: E 211. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2x50 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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 10 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/1/19/1385/004

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: E 211. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

50 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 10 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/1/19/1385/004

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 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 larotreklinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tester och kontroller

VITRAKVI kan göra att mängden av leverenzymerna ALAT och ASAT och bilirubin i ditt blod ökar. Läkaren tar blodprover före och under behandlingen för att kontrollera nivåerna av ALAT, ASAT och bilirubin 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:

- itrakonazol, 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
- alfentanil, 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
- pimoqid för att kontrollera ofrivilliga rörelser eller ljud
- bupropion för att få hjälp att sluta röka
- repaglinid och tolbutamid, för att minska blodsockernivåer
- 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 bröstmjolk.

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
- diarré
- förstoppning
- muskelvärk (myalgi)
- trötthet (fatigue)
- ökad mängd av leverenzymmer i blodprover
- viktökning.

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

- du kan få blåmärken eller blöda lättare, vilket kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- smakförändringar (dysgeusi)
- muskelsvaghet
- förhöjt alkaliskt fosfat i blodprover (mycket vanligt hos barn).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- du kan uppleva en kombination av trötthet, smärta i övre högra delen av buken, minskad aptit, illamående eller kräkningar, gulfärgning av hud eller ögonvitor, ha lättare att få blåmärken eller blöda, och mörk urin. Detta kan vara symtom på leverbesvär.

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 larotrekatinib.

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

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

Övriga innehållsämnen är:

Kapselhölje:

- Gelatin
- Titandioxid (E 171)

Tryckbläck:

- Shellack, blekt, avvaxad
- Indigokarmin aluminiumlack (E 132)
- Titandioxid (E 171)
- Propylenglykol (E 1520)
- Dimetikon 1000

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 "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 "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 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

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
<https://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 larotrekatinib eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tester och kontroller

VITRAKVI kan göra att mängden av leverenzymerna ALAT och ASAT och bilirubin i ditt blod ökar. Läkaren tar blodprover före och under behandlingen för att kontrollera nivåerna av ALAT, ASAT och bilirubin 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:

- itrakonazol, 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
- pimoqid för att kontrollera ofrivilliga rörelser eller ljud
- bupropion för att få hjälp att sluta röka
- repaglinid och tolbutamid, för att minska blodsockernivåer
- 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 bröstmjölken.

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 flaskadaptern i flaskans hals och kontrollera att den sitter stadigt.
 - Tryck in kolven så långt det går i sprutan och sätt sedan in sprutan i adapterns 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 upprätt 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 (neutropeni och leukopeni)
- illamående eller kräkningar
- diarré
- förstoppning
- muskelsmärter (myalgi)
- trötthet (fatigue)
- ökad mängd leverenzym i blodprover
- viktökning.

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

- du kan få blåmärken eller blöda lättare, vilket kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- smakförändringar (dysgeusi)
- muskelsvaghet
- förhöjt alkaliskt fosfat i blodprover (mycket vanligt hos barn).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- du kan uppleva en kombination av trötthet, smärta i övre högra delen av buken, minskad aptit, illamående eller kräkningar, gulfärgning av hud eller ögonvitor, ha lättare att få blåmärken eller blöda, och mörk urin. Detta kan vara symtom på leverbesvär.

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 flaskans skruvlock ser ut att vara skadade eller 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
- Hydroxipropylbetadex 0,69
- 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 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

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
<https://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 larotrekatinib eller något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tester och kontroller

VITRAKVI kan göra att mängden av leverenzymerna ALAT och ASAT och bilirubin i ditt blod ökar. Läkaren tar blodprover före och under behandlingen för att kontrollera nivåerna av ALAT, ASAT och bilirubin 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:

- itrakonazol, 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 blodsockernivåer
- 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 bröstmjölken.

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:

- 2 mg **natriumbensoat** per 1 ml.
- mindre än 1 mmol (23 mg) **natrium** per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 flaskadaptern i flaskans hals och kontrollera att den sitter stadigt.
 - Tryck in kolven så långt det går i sprutan och sätt sedan in sprutan i adapterns 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 ut kolven till det graderingsstreck som motsvarar den dos i ml som läkaren har ordinerat.
 - Vänd flaskan upprätt 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 (neutropeni och leukopeni)
- illamående eller kräkningar
- diarré
- förstoppning
- muskelvärk (myalgi)
- trötthet (fatigue)
- ökad mängd leverenzym i blodprover
- viktökning.

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

- du kan få blåmärken eller blöda lättare, vilket kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- smakförändringar (dysgeusi)
- muskelsvaghet
- förhöjt alkaliskt fosfat i blodprover (mycket vanligt hos barn).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- du kan uppleva en kombination av trötthet, smärta i övre högra delen av buken, minskad aptit, illamående eller kräkningar, gulfärgning av hud eller ögonvitor, ha lättare att få blåmärken eller blöda, och mörk urin. Detta kan vara symtom på leverbesvär.

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 10 dagar efter öppnandet.
- Ta inte läkemedlet om flaskan eller flaskans skruvlock ser ut att vara skadade eller 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
- Hydroxipropylbetadex 0,69
- Sukralos (E 955)
- Natriumcitrat (E 331)
- Natriumbensoat (E 211)
- Jordgubbssmak
- Citronsyra (E 330)

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

VITRAKVI är en färglös till gul eller orange eller röd eller brunaktig oral lösning.

En kartong innehåller 2 barnskyddande glasflaskor innehållande 50 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 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

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
<https://www.ema.europa.eu>.