

VITRAKVI



Bayer

Kapsel, hård 25 mg

(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)

antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Larotreklinib

ATC-kod:

L01EX12

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

VITRAKVI kapsel, hård 25 mg och 100 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 08/2023

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

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

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

Dosering

Vuxna

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

Pediatrisk population

Dosering till pediatriska patienter baseras på kroppsytan. Rekommenderad dos till pediatriska patienter är 100 mg/m² larotreklinib två gånger dagligen, med en högsta dos på 100 mg, tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

Glömd dos

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

Dosmodifikation

Vid biverkningar av grad 2 kan fortsatt behandling vara lämplig, dock behövs en noggrann övervakning för att säkerställa att toxiciteten inte förvärras.

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 pediatriska patienter med en kroppsytan på minst 1,0 m ²	Pediatriska patienter med en kroppsytan på mindre än 1,0 m ²
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 Pediatriska 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 ≤ 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 ≤ 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 ≥ 3x ULN med bilirubin ≥ 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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

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 Interaktioner).

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.

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 Farmakodynamik). 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 larotreklinib (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering).

Levertoxicitet

Avvikande levervärden inklusive förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatase (ALP) och bilirubin har observerats hos patienter som fick larotreklinib (se avsnitt Biverkningar). 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 vuxna patienter. Hos patienter med förhöjda levertransaminaser ska behandling med VIKTRAVI skjutas upp, dosmodifieras eller sättas ut permanent beroende på svårighetsgraden (se avsnitt Dosering). 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 Dosering).

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 Interaktioner).

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 Interaktioner och Graviditet). 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 Graviditet).

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 Dosering).

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 Varningar och försiktighet). 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, 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 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.

Graviditet

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 larotrekatinib i gravida kvinnor.

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

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

Amning

Det är okänt om larotrekatinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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 Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) av VITRAKVI var, i fallande frekvensordning, förhöjt ALAT (33 %), förhöjt ASAT (31 %), kräkningar (28 %), anemi (27 %), förstoppning (27 %), diarré (25 %), illamående (23 %), trötthet (22 %) 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, 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 (4 %), diarré (3 %), gångstörningar (1 %) och trötthet, yrsel, parestesi, illamående, myalgi och kräkningar (vardera hos < 1 %).

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

Biverkningar i tabellform

Säkerhet för VITRAKVI utvärderades hos 335 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: 0,1 till 90) med

37 % av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen (n=335) var 14,5 månader (intervall: 0,0 till 75,2).

Biverkningar rapporterade hos patienter (n=335) 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=335) 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
	Mindre vanliga		Minskat antal leukocyter (leukopeni) ^{a, b} Minskat antal trombocyter (trombocytopeni) ^a
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
	Mindre vanliga		Kräkningar Illamående
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Leverskada ^d	Leverskada ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi	
	Vanliga	Muskelsvaghet	
	Mindre vanliga		Myalgi Muskelsvaghet ^{a, b}
	Mycket vanliga	Trötthet	
	Mindre vanliga		Trötthet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället			
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatase	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^a Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ^a Viktökning (onormal viktuppgång)
	Mindre vanliga		Förhöjt alkaliskt fosfatase ^{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 $\geq 3 \times$ ULN och bilirubin $\geq 2 \times$ ULN

Tabell 4: Biverkningar rapporterade hos TRK-fusionspositiva pediatrika cancerpatienter behandlade med VITRAKVI vid rekommenderad dos (n=124); alla grader

Klassificering av organsystem	Frekvens	Spädbarn och småbarn (n=42) ^a	Barn (n=59) ^b	Ungdomar (n=23) ^c	Pediatrika patienter (n=124)
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	Illamående	Illamående	Illamående

		Förstoppning Kräkningar Diarré	Förstoppning Kräkningar Diarré	Förstoppning Kräkningar Diarré	Förstoppning Kräkningar Diarré
	Vanliga		Dysgeusi		Dysgeusi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga		Myalgi	Myalgi	
	Vanliga		Muskelsvaghet	Muskelsvaghet	Myalgi Muskelsvaghet
Allmänna symtom och symtom vid administreringsst ället	Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet	Trötthet	Trötthet
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninamino-tran sferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-tr ansferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-tran sferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-tr ansferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång)	Förhöjt alaninamino-tran sferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-tr ansferas (ASAT) Förhöjt alkaliskt fosfatas	Förhöjt alaninamino-tran sferas (ALAT) Förhöjt aspartatamino-tr ansferas (ASAT) Viktökning (onormal viktuppgång) Förhöjt alkaliskt fosfatas
	Vanliga		Förhöjt alkaliskt fosfatas	Viktökning (onormal viktuppgång)	

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 12 fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 3 fall vardera av anemi, förhöjt ALAT och viktökning (onormal viktuppgång) och 2 fall vardera av förhöjt alkaliskt fosfatas, diarré och kräkningar och 1 fall av förhöjt ASAT.

b Barn (2 till 11 år): 1 biverkning av grad 4, minskat antal leukocyter, rapporterades. 6 rapporterade grad 3-fall av minskat antal neutrofiler (neutropeni), 2 fall vardera av anemi och diarré och 1 fall vardera av förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, gångstörningar, kräkningar, viktökning (onormal viktuppgång), 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 trötthet, gångstörningar och muskelsvaghet.

Beskrivning av valda biverkningar

Neurologiska reaktioner

I den totala säkerhetsdatabasen (n=335) 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 %) 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 Varningar och försiktighet).

Levertoxicitet

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

I den totala säkerhetsdatabasen (n=335) var den högsta observerade biverkningsgraden för transaminasstegringar förhöjt ALAT av grad 4 hos 6 patienter (2 %) och förhöjt ASAT hos 3 patienter (1 %). Förhöjt ALAT och ASAT av grad 3 hos 17 (5 %) respektive 16 (5 %) 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 34 (10 %) respektive 32 (10 %) patienter och förhöjt ALAT och ASAT av grad 1 observerades hos 157 (47 %) respektive 158 (47 %) patienter.

ALAT- och ASAT-ökningar som ledde till dosmodifikationer eller behandlingsuppehåll förekom hos 13 patienter (5 %) respektive 12 patienter (5 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet). En patient avbröt behandlingen permanent på grund av ALAT- och ASAT-ökningar av grad 3-4.

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 hos vuxna patienter. 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 Varningar och försiktighet).

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatriska patienter

Av de 335 patienter som behandlades med VITRAKVI var 124 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=8 ≥ 12 månader till < 2 år, n=27 ≥ 2 år till < 6 år, n=32 ≥ 6 år till < 12 år, n=23 ≥ 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 69 % av patienterna i åldern nyfödd till < 3 månader och hos 48 % 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 335 patienter i den totala säkerhetspopulationen som fick VITRAKVI var 65 patienter (19 %) 65 år eller äldre och 20 patienter (6 %) var 75 år eller äldre. Säkerhetsprofilen för äldre patienter (≥ 65 år) stämmer överens med den som ses hos yngre patienter. Biverkningarna yrsel (32 % jämfört med 28 % hos alla vuxna), anemi (32 % jämfört med 25 % hos alla vuxna), muskelsvaghet (14 % jämfört med 11 % hos alla vuxna) och gångstörningar (8 % jämfört med 5 % hos alla vuxna) förekom oftare hos patienter som var 65 år eller äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

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

Farmakodynamik

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 IC_{50} -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-protein er som ett resultat av genfusioner, borttagande av en proteinreglerande domän eller i celler med överuttryck av TRK-protein.

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

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

Dosen på 200 mg motsvarar en maximal exponering (C_{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 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). Studierna pågår fortfarande.

Patienter med och utan dokumenterad NTRK-genfusion fick delta i studie 1 och studie 3 (SCOUT). Endast patienter med TRK-fusionspositiv cancer fick skrivas in i studie 2 (NAVIGATE). Den poolade första analysuppsättningen för effekt omfattar 272 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 2022. 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 effektmåtten var total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR), fastställd av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC).

Dessutom behandlades 41 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baseline i studie 2 ("NAVIGATE") och i studie 3 ("SCOUT"). Fyrtio av de 41 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 276 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>NT</i> <i>RK</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)	Sarkom, mjukvävnad (n=27) Sköldkörteltumör (n=25)^b NSCLC (n=24)^{b,c} Spottkörteltumör (n=22) Kolontumör (n=18) Primär CNS-tumör (n=15) Melanom (n=8)^b Bukspottkörteltumör (n=6) Brösttumör, icke-sekretorisk (n=6)^b Brösttumör, sekretorisk (n=4) Kolangiocarcinom (n=4) GIST (n=3)^a Prostatatumör (n=2) Blindtarmstumör, atypisk karcinoid lungcancer, skelettsarkom, livmoderhalstumör, levertumör^e, duodenaltumör, tumör i yttre hörselgången^b, gastrisk tumör, esofageal tumör, SCLC^{b,d}, rektaltumör, tymustumör, okänd primärtumör, urotelial tumör, livmodertumör (n=1 vardera)	179
Studie 3 SCOUT NCT02637687 - Fas 1/2 multinationell, öppen, doseskalering expansionsstudie; fas 2 expansionskohort krävde framskridna solida tumörer med en <i>NTRK</i>-genfusion inkluderande lokalt framskridet infantilt fibrosarkom - Pediatrika patienter ≥ 1 måna	Doser upp till 100 mg/m² två gånger dagligen (25 mg-, 100 mg-kapslar eller 20 mg/ml oral lösning)	Infantilt fibrosarkom (n=49) Sarkom, mjukvävnad (n=39)^b Primär CNS-tumör (n=26) Kongenitalt mesoblastiskt nefrom (n=2) Sarkom, skelett (n=2) Sköldkörteltumör (n=1) Melanom (n=1) Brösttumör, sekretorisk (n=1)	121

d till 21 år med framskriden cancer eller med primär C NS-tumör			
Totalt antal patienter (n)*			313

* består av 272 patienter med IRC-bedömd tumörrespons och 41 patienter med primär CNS-tumör (inkluderande astrocytom, gangliogliom, glioblastom, gliom, glioneuronal tumör, neuronal och neuronal-gliomatös blandtumör 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 och mjukvävnadssarkom

^c NSCLC: icke-småcelligt lungkarcinom

^d SCLC: småcelligt lungkarcinom

^e hepatocellulärt karcinom

Karakteristika vid baseline för de poolade 272 patienterna med solida tumörer med en NTRK-genfusion var enligt följande: medianålder 41 år (intervall 0-90 år); 35 % < 18 år och 65 % ≥ 18 år; 57 % vita och 49 % män; ECOG PS 0-1 (89 %), 2 (9 %) eller 3 (2 %). Nittiotvå 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. Tjugosex procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 272 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (25 %), infantilt fibrosarkom (18 %), sköldkörteltumör (11 %), lungcancer (10 %) och spottkörteltumör (9 %).

Karakteristika vid baseline för de 41 patienterna med primär CNS-tumör med en NTRK-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 11 år (intervall 1-79 år); 28 patienter < 18 år och 13 patienter ≥ 18 år; 28 vita patienter; 20 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (36 patienter) eller 2 (4 patienter). Fyrtio patienter (98 %) 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=272) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=41) som resulterade i den poolade populationen (n=313), 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=272) ^a	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=313) ^{a,b}
Total responsfrekvens (ORR) % (n) [95 % KI]	67 % (182) [61; 72]	61 % (191) [55; 66]
Komplett respons (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patologisk komplett respons ^c	5 % (13)	4 % (13)

Partiell respons (PR)	39 % (107)	37 % (115)
Tid till första respons (median, månader) [intervall]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Responsduration (median, månader) [intervall]	43,3 [0,0+, 65,4+]	41,5 [0,0+, 65,4+]
% med duration ≥ 12 månader	80 %	79 %
% med duration ≥ 24 månader	66 %	64 %
% med duration ≥ 36 månader	54 %	52 %

+ betecknar pågående

^a Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (272 patienter).

^b Prövarbedömning med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (41 patienter).

^c Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotreklinib 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=313)	ORR ^a		månader			DOR
		%	95 % KI				Intervall (månader)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom, mjukvävnad	68	68 %	55 %; 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilt fibrosarkom	49	92 %	80 %; 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primär CNS-tumör	41	22 %	11 %; 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Sköldkörteltumör	30	63 %	44 %; 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Lungcancer	27	74 %	54 %; 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Spottkörteltumör	25	84 %	64 %; 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4; 59,1+
Koloncancer	18	50 %	26 %; 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Brösttumör	11						
Icke-sekretorisk ^c	6	50 %	12 %; 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
Sekretorisk ^b	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	75 %	EU	11,1+; 31,5
Melanom	9	44 %	14 %; 79 %	50 %	EU	EU	1,9+; 23,2+
Bukspottkörtel-tumör	6	17 %	0 %; 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8

Gastrointestinal stromat tumör	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 %	100 %	29,4+; 44,5

DOR: responsduration

EU: ej uppnådd

* Inga data finns tillgängliga för följande tumörtyper: kolangiocarcinom (n=4), prostatatumör, okänd primärtumör (n=2 vardera), blindtarmstumör, livmoderhalstumör, levertumör, duodenaltumör, tumör i yttre hörselgången, gastrisk tumör, esofageal tumör, rektaltumör, 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 genom prövarbedömning enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

b Varav 3 komplett respons, 1 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=178) var ORR 58 %. I den pediatrika subpopulationen (n=94) var ORR 84 %.

Hos 238 patienter med bred molekylär karakterisering före larotrektnib-behandling var ORR 52 % hos 128 patienter som utöver *NTRK*-genfusion också hade andra genomiska förändringar, och 76 % hos 110 patienter utan andra genomiska förändringar.

Poolad första analysuppsättning

Den poolade analysuppsättningen bestod av 272 patienter och inkluderade inte primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 19,6 månader (intervall: 0,10 till 75,2 månader) baserat på brytdatum i juli 2022. Femtiosju procent av patienterna hade fått VITRAKVI i 12 månader eller mer, 34 % hade fått VITRAKVI i 24 månader eller mer och 21 % hade fått VITRAKVI i 36 månader eller mer, med pågående uppföljning vid tidpunkten för analysen.

Vid tidpunkten för analysen var median responsduration 43,3 månader (intervall: 0,0+ till 65,4+), uppskattningsvis 80 % [95 % KI: 74, 86] av responserna varade i 12 månader eller mer, 66 % [95 % KI: 58, 74] av responserna varade i 24 månader eller mer och 51 % [95 % KI: 42; 60] av responserna varade i 36 månader eller mer. Åttiosex procent (86 %) [95 % KI: 82, 90] av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart, 77 % [95 % KI: 72, 82] var vid liv efter två år efter behandlingsstart och 72 % [95 % KI: 66; 78] efter tre år då median för total överlevnad ännu inte uppnått. Median progressionsfri överlevnad var 30,8 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 65 % [95 % KI: 59, 71] efter 1 år, 56 % [95 % KI: 49, 62] efter 2 år och 43 % [95 % KI: 36; 50] efter 3 år.

Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 79 %.

Patienter med primär CNS-tumör

Vid brytdatum för datainsamling observerades bekräftad respons hos 9 (22 %) av de 41 patienterna med primär CNS-tumör, varav 1 (2 %) av de 41 patienterna uppnådde komplett respons och 8 patienter (20 %) uppnådde partiell respons. Vidare hade 20 patienter (49 %) stabil sjukdom. Tolv patienter (29 %) hade progressiv sjukdom. Vid brytdatum för datainsamling varierade behandlingstiden mellan 1,7 och 50,9 månader och behandlingen var pågående hos 13 av 41 patienter, varav en patient fick behandling efter sjukdomsprogression.

Villkorat godkännande

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

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

Farmakokinetik

Hos cancerpatienter som fick VITRAKVI-kapslar uppnåddes högsta plasmanivåer (C_{max}) av larotrekthinib 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 larotrekthinib inte är ett substrat för vare sig OATP1B1 eller OATP1B3.

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

Larotrekthinib har pH-beroende löslighet. *In vitro*-studier visar att i vätskevolymerna relevanta för magtarmkanalen är larotrekthinib fullt lösligt över magtarmkanalens hela pH-intervall. Det är därför osannolikt att larotrekthinib 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=40).

Tabell 8: Exponering (C_{max} och AUC på dag 1^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=348 ^b	-faldig skillnad jämfört med patienter ≥ 18 år ^c	
		C_{max}	AUC ^a

1 till < 3 månader	9	4,2	4,5
3 till < 6 månader	4	2,6	2,5
6 till < 12 månader	18	2,5	1,9
1 till < 2 år	9	2,0	1,4
2 till < 6 år	31	2,0	1,4
6 till < 12 år	26	1,5	1,2
12 till < 18 år	27	1,2	1,0
≥ 18 år	224	1,0	1,0

^a area under plasmakoncentration-tid-kurvan i 24 timmar på dag 1

^b antal patienter från brytdatum för datainsamling 26 november 2020

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie utfördes på försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion och på friska vuxna försökspersoner (kontroller) med normal leverfunktion matchade för ålder, kroppsmasseindex och kön. Alla försökspersoner fick 100 mg larotreklinib som en engångsdos. En 1,3-, 2-, och 3,2-faldig ökning i AUC_{0-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 föreföll inte att påverka larotreklinibs farmakokinetik i kliniskt signifikant grad. Det fanns inte tillräckligt med data för att undersöka den potentiella påverkan som etnisk tillhörighet kan ha på den systemiska exponeringen av larotreklinib.

Prekliniska uppgifter

Systemisk toxicitet

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

VITRAKVI 25 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller larotrektnibsulfat, motsvarande 25 mg larotrektnib.

VITRAKVI 100 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller larotrektnibsulfat, motsvarande 100 mg larotrektnib.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Tryckbläck

Shellack, blekt, avväxat

Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon 1000

Miljöpåverkan

Larotrectinib

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av larotrectinib kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att larotrectinib är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Larotrectinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.0000041 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.03 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

There are no ecotoxicological studies with Larotrectinib.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

With no ecotoxicological data it is not possible to derive a risk ratio. However, in accordance with the ERA guideline of the EMA a risk to the environment is unlikely if the PEC for freshwater is below the so-called action limit of 0.01. The PEC of Larotrectinib was calculated with 0.0000041 µg/L, which is well below the action limit. Also, Larotrectinib does not have a specific mode of action.

Justification of chosen environmental risk phrase:

The lack of data to calculate the PEC/PNEC ratio qualifies for the phrase "Risk of environmental impact of Larotrectinib cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

There is no data on degradation of Larotrectinib.

Justification of chosen degradation phrase:

The lack of data qualifies for the phrase "The potential for persistence of Larotrectinib cannot be excluded, due to lack of data."

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log D_{OW} = 1.7$ at pH 7. Guideline OECD 107. (Reference II)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the $\log D_{OW}$ was < 4 Larotrectinib is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase "Larotrectinib has low potential for bioaccumulation."

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. BAY2757556 P3: Determination of the Partition Coefficient (n-Octanol/Water) by the Shake-Flask Method at pH 4, 7 and 9. Bayer AG, Berlin, Nonclinical Drug Safety, study no. T-104432-4, report no.R-13237.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 25 mg 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

56 kapsel/kapslar burk, 11820:55, F

Kapsel, hård 100 mg 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

56 kapsel/kapslar burk, 47276:87, F