



אפריל 2024

רופא/ה נכבד/ה,  
רוקח/ת נכבד/ה,

**הנדון: שינוי הרכב החומרים הבלתי פעילים ואריזת התכשיר**  
**Vitrakvi 20 mg/ml oral solution**  
**Larotrectinib (as sulfate) 20mg/ml**

אנו מבקשים להודיעכם על השינויים הבאים בתכשיר Vitrakvi 20 mg/ml oral solution:

1. הרכב החומרים הבלתי פעילים בתכשיר השתנה כפי שמפורט מטה תחת פרק "6.1 List of excipients"
2. נפח בקבוק: עד לאחרונה התכשיר שווק בבקבוקון אחד של 100 מ"ל והחל מחודש אפריל 2024 התכשיר ישווק באריזה המכילה 2 בקבוקונים של 50 מ"ל.
3. צבע התמיסה השתנה מתמיסה צלולה בצבע צהוב כתום לתמיסה חסרת צבע עד צהובה או כתומה או אדומה או חומה
4. חיי המדף של הפורמולציה החדשה השתנה ל-10 ימים לאחר פתיחה.

כמו כן, העלוניים לרופא ולצרכן של התכשיר עודכנו במידע בטיחות חדש.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד, בפירוט שלהלן מופיע, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מודגש **בצבע אדום** ומסומן בקו תחתון.

לתשומת ליבכם, המידע בפרק 5 בעלון הרופא (**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**) התעדכן לאור הצטברות מידע נוסף לאור מחקרים שבוצעו, המידע במלואו מופיע בעלון לרופא ולצרכן אשר נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, ניתן לקבל מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700

בברכה,  
באייר ישראל



## ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Vitakvi as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion,

- Who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- Who have no satisfactory treatment options

## העדכונים בעלון לרופא:

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Excipients with known effect:

Each mL of oral solution contains ~~295 mg sucrose, 22 mg sorbitol, 1.2 mg propylene glycol and 0.2 mg methyl parahydroxybenzoate~~ 2 mg sodium benzoate.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Colourless to yellow or orange or red or brownish solution.

~~Clear yellow to orange solution.~~

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

...

Hepatotoxicity ~~Transaminase elevations~~

Abnormalities of liver function tests including increased ALT, and AST, alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin have been observed ~~increase were reported~~ in patients receiving larotrectinib (see section 4.8). The majority of ALT and AST increases occurred within the first 3 months of starting treatment. Cases of hepatotoxicity with increases in ALT and/or AST of grade 2, 3 or 4 severity and increases in bilirubin  $\geq$  2x ULN have been reported in adult patients.

In patients with hepatic transaminase elevations, withhold, modify dose or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity (see section 4.2).

Liver function including ALT, ~~and~~ AST, ALP and bilirubin assessments should be monitored before the first dose, then every 2 weeks during the first month of treatment, then and monthly for the first next 6 ~~3~~ months of treatment, then periodically during treatment. In patients who develop transaminase elevations, more frequent testing is needed ~~with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Withhold or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity. If withheld, the VITRAKVI dose should be modified when resumed~~ (see section 4.2).



#### Important information about some of the ingredients

Sodium benzoate: this medicinal product contains 2 mg per 1 mL.

Sucrose: may be harmful to the teeth. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose isomaltase insufficiency should not take this medicinal product.

Sodium: this medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 5 mL, that is to say essentially 'sodium-free'.

Propylene glycol: co-administration with any substrate for alcohol dehydrogenase such as ethanol may induce serious adverse effects in neonates.

Parahydroxybenzoate: may cause allergic reactions (possibly delayed).

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Effects of other agents on larotrectinib

##### *Effect of CYP3A, P-gp and BCRP inhibitors on larotrectinib*

Larotrectinib is a substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A, P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of VITRAKVI with strong **or moderate** CYP3A inhibitors, P-gp and BCRP inhibitors (e.g. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole or grapefruit) may increase larotrectinib plasma concentrations (see section 4.2). Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor and P-gp and BCRP inhibitor) 200 mg once daily for 7 days increased larotrectinib  $C_{max}$  and AUC by 2.8-fold and 4.3-fold, respectively. Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with a single dose of 600 mg rifampin (a P-gp and BCRP inhibitor) increased larotrectinib  $C_{max}$  and AUC by 1.8-fold and 1.7-fold, respectively.

##### *Effect of CYP3A and P-gp inducers on larotrectinib*

Co-administration of VITRAKVI with strong or moderate CYP3A **inducers** and **strong** P-gp inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, or St. John's Wort) may decrease larotrectinib plasma concentrations and should be avoided (see section 4.4). Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with rifampin (a strong CYP3A and P-gp inducer) 600 mg once daily for 11 days decreased larotrectinib  $C_{max}$  and AUC by 71% and 81%, respectively. No clinical data is available on the effect of a moderate inducer, but a decrease in larotrectinib exposure is expected.



4.8 Undesirable effects

Safety profile has been updated. The following changes are the main changes:

**Table 2: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (overall safety population n=248335) and post-marketing**

System organ class	Frequency	All grades	Grades 3 and 4
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	
	Common	<u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)</u>	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) <sup>a</sup>
	Uncommon		Leukocyte count decreased (Leukopenia) <sup>a,b</sup> <u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)<sup>a</sup></u>
<b>Nervous system disorders</b>	Very common	Dizziness	
	Common	Gait disturbance Paraesthesia	<u>Dizziness</u> <u>Paraesthesia</u> Gait disturbance
	<u>Uncommon</u>		<u>Dizziness</u> <u>Paraesthesia</u>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Very common	Nausea Constipation Vomiting <u>Diarrhoea</u>	
	Common	Dysgeusia <sup>c</sup>	<u>Diarrhoea</u> <u>Vomiting</u>
	Uncommon		<u>Vomiting</u> Nausea
<b><u>Hepatobiliary disorders</u></b>	<u>Not known</u>	<u>Liver injury<sup>d</sup></u>	<u>Liver injury<sup>e</sup></u>



<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Very common	Myalgia	
	Common	Muscular weakness	<del>Myalgia</del> <del>Muscular weakness<sup>a, b</sup></del>
	<u>Uncommon</u>		<u>Myalgia</u> <u>Muscular weakness<sup>a, b</sup></u>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Very common	Fatigue	
	<u>Uncommon</u>		Fatigue
<b>Investigations</b>	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	
	Common	Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased <sup>a</sup> Aspartate aminotransferase (AST) increased <sup>a</sup> Weight increased (Abnormal weight gain)
	Uncommon		Blood alkaline phosphatase increased <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> grade 4 reactions were reported

<sup>b</sup> each grade frequency was less than <1%

<sup>c</sup> ADR dysgeusia includes the preferred terms “dysgeusia” and “taste disorder”

<sup>d</sup> includes cases with ALT/AST ≥3x ULN and bilirubin ≥2x ULN



**Table 3: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive paediatric cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (n=98124); all grades**

System organ class	Frequency	Infants and toddlers (n=3542) <sup>a</sup>	Children (n=459) <sup>b</sup>	Adolescents (n=1823) <sup>c</sup>	Paediatric patients (n=98124)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia) <u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)</u>	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	<u>Anaemia</u> Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia) <u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)</u>
	Common		<u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)</u>	<u>Platelet count decreased (Thrombocytopenia)</u> <u>Anaemia</u>	
<b>Nervous system disorders</b>	Very common			Dizziness	
	Common	Dizziness	Dizziness Paraesthesia Gait disturbance	Paraesthesia <u>Gait disturbance</u>	Dizziness Paraesthesia Gait disturbance
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Very common	Nausea Constipation Vomiting <u>Diarrhoea</u>	Nausea Constipation Vomiting <u>Diarrhoea</u>	<u>Nausea</u> <u>Constipation</u> Vomiting <u>Diarrhoea</u>	Nausea Constipation Vomiting <u>Diarrhoea</u>
	Common		Dysgeusia	<u>Constipation</u>	Dysgeusia
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<u>Very common</u>		<u>Myalgia</u>	<u>Myalgia</u>	
	Common		<u>Myalgia</u> Muscular weakness	<u>Myalgia</u> Muscular weakness	<u>Myalgia</u> Muscular weakness



<b>General disorders and administration site conditions</b>	Very common	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
<b>Investigations</b>	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline Phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Blood alkaline phosphatase increased <del>Weight increased (Abnormal weight gain)</del>	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased
	Common		Blood alkaline phosphatase increased	<del>Weight increased (Abnormal weight gain)</del>	

<sup>a</sup> Infant/toddlers (28 days to 23 months): 5 grade 4 Neutrophil count decreased (Neutropenia) reactions and 2 Blood alkaline phosphatase increased reported. Grade 3 reactions included 12 cases of Neutrophil count decreased (Neutropenia), 3 cases each of Anaemia, ALT increased, and Weight increased (Abnormal weight gain), and 2 cases each of Blood alkaline phosphatase increased, Diarrhoea, and Vomiting and 1 case of AST increased.

<sup>b</sup> Children (2 to 11 years): 1 grade 4 Leucocytes count decreased reported. 6 reported grade 3 cases of Neutrophil count decreased (Neutropenia), 2 cases each of Anaemia, and Diarrhoea and 1 case each of ALT increased, AST increased, Gait disturbance, Vomiting, Weight increased (Abnormal weight gain), Paraesthesia and Myalgia

<sup>c</sup> Adolescents (12 to <18 years): no grade 4 reactions were reported. Grade 3 reactions were reported in 1 case each of Fatigue, Gait disturbance, and Muscular weakness.

#### Description of selected adverse reactions

...

##### Hepatotoxicity

Abnormalities of liver function tests including ALT, AST, ALP and bilirubin have been observed in patients treated with VITRAKVI.

...

Cases of hepatotoxicity with increases in ALT and/or AST of grade 2, 3 or 4 severity and increases in bilirubin  $\geq 2x$  ULN have been reported in adult patients. In some cases, the dose of VITRAKVI was withheld and restarted at a reduced dose, while in other cases treatment was permanently discontinued (see section 4.4).



## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

- Purified water
- Sucrose
- Hydroxypropylbetadex
- Sucralose
- Sodium citrate
- Sodium benzoate
- Strawberry flavour
- Citric acid
- Glycerol
- Sorbitol
- Sodium citrate dihydrate, granular
- Sodium phosphate
- Citric acid
- Glycerin, natural flavor
- Propylene glycol
- Citrus fruit flavour
- Potassium sorbate
- Methyl parahydroxybenzoate

### 6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

After first opening: ~~30~~10 days.

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

### 6.5 Nature and contents of container

Amber glass (type III) bottle with a child-resistant polypropylene (PP) screw cap with a polyethylene (PE) seal liner.

Each carton contains ~~one~~ two bottles containing of 100 50 mL oral solution each.

## העדכונים בעלון לצרכן:

### 2. לפני השימוש בתרופה

#### **בדיקות ומעקב**

ויטראקבי יכול להעלות את הרמה של אנזימי הכבד ALT ו-AST ובילירובין בדמך. הרופא יבצע בדיקות דם לפני ובמהלך הטיפול על מנת לבדוק את הרמות של AST+,ALT ובילירובין ולבחון את רמת תפקוד הכבד שלך.

#### **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה**

ויטראקבי תמיסה לשתיה מכיל 2 מ"ג סודיום בנזואט ב-1 מ"ל תמיסה.  
ויטראקבי תמיסה לשתיה מכילה פחות מ-1 מילימול (23 מ"ג) נתרן ב-5 מ"ל תמיסה, כלומר היא למעשה "נטולת נתרן"

— סוכרוז: הוא עלול להזיק לשיניים. אם נאמר לך על ידי הרופא שיש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, פנה לרופא טרם נטילת תרופה זו.

— 22 מ"ג סורביטול ל-1 מ"ל. סורביטול הוא מקור לפרוקטוז. אם הרופא אמר לך כי לך או לילדך יש אי סבילות לסוכרים מסוימים או אם אובחנה אצלכם אי סבילות תורשתית לפרוקטוז (HFI), הפרעה גנטית נדירה שבה האדם אינו מסוגל לפרק פרוקטוז, שוחח עם הרופא טרם נטילת תרופה זו על ידך או על ידי ילדך.





פחות מ-1 מילימול (או 23 מ"ג) נתרן ל-5 מ"ל, דהיינו, הוא למעשה נטול נתרן.  
1.2 מ"ג פרופילן גליקול ל-1 מ"ל. אם גיל התינוק שלך הוא מתחת ל-4 שבועות, שוחח עם הרופא או הרוקח בטרם תיתן לו תרופה זו, בפרט אם התינוק מקבל תרופות אחרות המכילות פרופילן גליקול או אלכוהול.  
פאראאידרוקסיבנזואט: הוא עלול לגרום לתגובות אלרגיות (ייתכן מאוחרות).

#### 4. תופעות לוואי

##### תופעות לוואי נוספות

**שכיחות מאוד** (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 משתמשים):

- אתה עלול להיראות חיוור ולהרגיש את פעימות הלב שלך; אלה עלולים להיות תסמיני רמה נמוכה של תאי הדם האדומים (אנמיה)
- תסמינים דמויי שפעת לרבות חום; אלה עלולים להיות תסמיני רמה נמוכה של תאי הדם הלבנים (נויטרופניה, לויקופניה)
- בחילות או הקאות
- **שלשול**
- עצירות
- כאב שרירים (מיאלגיה)
- תחושת עייפות (תשישות)
- רמה גבוהה של אנזימי כבד בבדיקות דם
- עלייה במשקל.

**שכיחות** (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשים):

- **אתה עלול להיחבל או לדמם יותר בקלות, דבר שיכול להצביע על ירידה במספר טסיות הדם (טרומבוציטופניה)**
- שינוי בחוש הטעם (דיסגאוזיה)
- חולשת שרירים
- רמה גבוהה של "פוספטז בסיסי" בבדיקות דם (תופעה שכיחה מאוד בילדים).

**בשכיחות לא ידועה** (לא ידוע באיזה תדירות הן מתרחשות)

**אתה עלול לחוות שילוב של עייפות, כאב בבטן הימנית העליונה, אובדן תיאבון, בחילה או הקאה, הצהבה של העור או העיניים, חבורות או דימום בקלות רבה יותר ושתן כהה. אלה יכולים להיות תסמינים של בעיות בכבד.**

#### 5. איך לאחסן את התרופה?

##### תנאי אחסון

- יש לאחסן במקרר ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). אין להקפיא. **לאחר פתיחה ראשונה ניתן** להשתמש במשך 30 ימים **מהפתיחה הראשונה** ולאחסן במקרר ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

#### 6. מידע נוסף

- נוסף על המרכיב הפעיל, התרופה מכילה גם:
- Purified water
- Sucrose
- Hydroxypropyl betadex
- Sucralose
- Sodium citrate
- Sodium benzoate
- Strawberry flavour
- Citric acid
- Glycerin
- Sorbitol
- Sodium citrate, dihydrate, granular
- Sodium phosphate
- Citric acid
- Glycerin, natural flavor
- Propylene glycol, natural flavour
- Potassium sorbate



Methyl paraben  
Flavoring (Citrus fruit flavour)

**כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:**

תמיסה ~~צלולה בצבע צהוב~~ ~~כתום~~ חסרת צבע עד צהובה או כתומה או אדומה או חומה. כל אריזה מכילה 2 בקבוקוני זכוכית 400 המכילים 50 מ"ל תמיסת ויטראקבי והמוג'נים מפני פתיחה על ידי ילדים.