

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 20 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat larotrectinibsulfaat overeenkomend met 20 mg larotrectinib.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml drank bevat 295 mg sucrose, 22 mg sorbitol, 1,2 mg propyleenglycol en 0,2 mg methylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, gele tot oranje oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VITRAKVI als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (*NTRK*)-genfusie vertonen,

- die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die geen bevredigende behandelopties hebben (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met VITRAKVI moet worden gestart door artsen met ervaring in de toediening van antikankertherapieën.

De aanwezigheid van een *NTRK*-genfusie in een tumormonster moet worden bevestigd met een gevalideerde test alvorens te starten met de behandeling met VITRAKVI.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis bij volwassenen is 100 mg larotrectinib, tweemaal daags, tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet.

Pediatrische patiënten

Dosering bij pediatrische patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*). De aanbevolen dosis bij pediatrische patiënten is 100 mg/m² larotrectinib, tweemaal daags, met een maximum van 100 mg per dosis tot ziekteprogressie of totdat zich een onaanvaardbare toxiciteit voordoet.

Vergeten dosis

Als een dosis is vergeten, mag de patiënt geen twee doses tegelijkertijd innemen om een vergeten dosis in te halen. Patiënten moeten de volgende dosis op het eerstvolgende geplande tijdstip innemen. Als de patiënt na inname van een dosis braakt, mag de patiënt geen aanvullende dosis innemen ter compensatie van het braken.

Aanpassing van de dosis

Voor alle bijwerkingen van graad 2 kan voortzetting van de toediening gepast zijn, hoewel nauwgezette controle aanbevolen wordt om ervoor te zorgen dat de toxiciteit niet verergert. Patiënten met verhoogde alanineaminotransferase (ALAT)- en/of aspartaataminotransferase (ASAT)-waarden van graad 2 moeten na waarneming van een toxiciteit van graad 2 elke een tot twee weken met seriële laboratoriumevaluaties worden gevolgd totdat deze toxiciteit verdwenen is, om na te gaan of een onderbreking of verlaging van de dosis noodzakelijk is.

Voor bijwerkingen van graad 3 of 4 geldt het volgende:

- Het gebruik van VITRAKVI dient te worden onderbroken totdat de bijwerking verdwijnt of verbetert tot de uitgangssituatie of graad 1. Het gebruik dient te worden hervat bij de volgende aanpassing van de dosis als de bijwerking binnen 4 weken verdwijnt.
- VITRAKVI dient definitief te worden stopgezet als een bijwerking niet binnen 4 weken verdwijnt.

De aanbevolen aanpassingen van de dosis voor VITRAKVI bij bijwerkingen worden gegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen aanpassingen van de dosis voor VITRAKVI bij bijwerkingen

Dosisaanpassing	Volwassen en pediatrische patiënten met een lichaamsoppervlak van ten minste 1,0 m²	Pediatrische patiënten met een lichaamsoppervlak van minder dan 1,0 m²
Eerste	75 mg tweemaal daags	75 mg/m ² tweemaal daags
Tweede	50 mg tweemaal daags	50 mg/m ² tweemaal daags
Derde	100 mg eenmaal daags	25 mg/m ² tweemaal daags ^a

^a Pediatriche patiënten die 25 mg/m² tweemaal daags krijgen, dienen deze dosis te blijven continueren, ook als het lichaamsoppervlak tijdens de behandeling groter wordt dan 1,0 m². Bij de derde dosisaanpassing dient de maximale dosis 25 mg/m² tweemaal daags te zijn.

VITRAKVI dient definitief te worden stopgezet bij patiënten die VITRAKVI na drie dosisaanpassingen niet kunnen verdragen.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten wordt niet aanbevolen de dosis aan te passen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De startdosis van VITRAKVI dient met 50% te worden verlaagd bij patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) tot ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Voor patiënten met lichte (Child-Pugh A) leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen om de dosis aan te passen (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers

Als gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer noodzakelijk is, dient de dosis VITRAKVI met 50% te worden verlaagd. Nadat de remmer gedurende 3 tot 5 eliminatiehalfwaardetijden is stopgezet, dient het gebruik van VITRAKVI te worden hervat met de dosis die voorafgaand aan het instellen van de CYP3A4-remmer werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

VITRAKVI is bestemd voor oraal gebruik.

VITRAKVI is verkrijgbaar als een capsule of drank met equivalente orale biologische beschikbaarheid; ze kunnen uitwisselbaar worden gebruikt.

De drank dient via de mond te worden toegediend met een doseerspuit voor orale toediening met een volume van 1 ml of 5 ml of enteraal via een neus-maagsonde.

- Voor doses van minder dan 1 ml dient een doseerspuit voor orale toediening van 1 ml te worden gebruikt. Het berekende dosisvolume dient te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde 0,1 ml.
- Voor doses van 1 ml en hoger dient een doseerspuit voor orale toediening van 5 ml te worden gebruikt. Het dosisvolume dient te worden berekend tot op de dichtstbijzijnde 0,2 ml.
- VITRAKVI mag niet worden gemengd met voedingsformules als het via een neus-maagsonde wordt toegediend. Mengen met de voedingsformules zou kunnen leiden tot verstopping van de slang.
- Voor instructies voor het gebruik van doseerspuiten voor orale toediening en voedingssondes, zie rubriek 6.6.

De drank kan met of zonder voedsel worden ingenomen, maar mag niet worden ingenomen met grapefruit of grapefruitsap.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Werkzaamheid bij verschillende soorten tumoren

Het voordeel van VITRAKVI is vastgesteld in onderzoeken met een enkelvoudige arm waaraan een relatief klein aantal patiënten deelnam bij wie de tumoren *NTRK*-genfusies vertonen. Gunstige effecten van VITRAKVI zijn aangetoond in een beperkt aantal tumortypen op basis van de totale respons en de duur van de respons. Het effect kan kwantitatief verschillen, afhankelijk van het type tumor en van gelijktijdige genetische veranderingen (zie rubriek 5.1). Om deze redenen moet VITRAKVI alleen worden gebruikt als er geen behandelingsopties zijn waarbij een klinisch voordeel is vastgesteld, of als dergelijke behandelingsopties zijn uitgeput (d.w.z. geen bevredigende behandelingsopties).

Neurologische reacties

Neurologische reacties, waaronder duizeligheid, loopstoornis en paresthesie, zijn gemeld bij patiënten die larotrectinib kregen (zie rubriek 4.8). De meeste neurologische reacties traden voor het eerst op binnen de eerste drie maanden van de behandeling. Het onderbreken, verlagen of stopzetten van de dosering van VITRAKVI dient te worden overwogen, afhankelijk van de ernst en het aanhouden van deze symptomen (zie rubriek 4.2).

Verhoogde transaminasewaarden

Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden zijn gemeld bij patiënten die larotrectinib kregen (zie rubriek 4.8). De meeste verhoogde ALAT- en ASAT-waarden kwamen voor in de eerste 3 maanden van de behandeling.

De leverfunctie moet, met inbegrip van evaluatie van ALAT en ASAT, worden gecontroleerd vóór de eerste dosis en maandelijks gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, vervolgens periodiek tijdens de behandeling en met frequentere tests bij patiënten die verhoogde transaminasewaarden ontwikkelen. De toediening van VITRAKVI dient te worden onderbroken of definitief te worden stopgezet op basis van de ernst. Bij een onderbreking dient de dosis aangepast te worden wanneer de toediening van VITRAKVI wordt hervat (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met CYP3A4/P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4/P-gp-inductoren met VITRAKVI moet worden vermeden vanwege een risico op verminderde blootstelling (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang zij VITRAKVI innemen en gedurende minimaal één maand na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Mannen die kinderen kunnen verwekken en een vrouwelijke partner hebben die niet zwanger is maar wel zwanger kan worden, dienen het advies te krijgen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met VITRAKVI en gedurende minimaal één maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Belangrijke informatie over enkele van de bestanddelen

Sucrose: kan schadelijk zijn voor de tanden. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sorbitol: patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium: dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Propyleenglycol: gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen.

Parahydroxybenzoesaat: kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere middelen op larotrectinib

Effect van CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmers op larotrectinib

Larotrectinib is een substraat van cytochroom P450 (CYP) 3A, P-glycoproteïne (P-gp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Gelijktijdige toediening van VITRAKVI met sterke CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmers (bijvoorbeeld atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, troleandomycine, voriconazol of grapefruit) kunnen de plasmaconcentraties van larotrectinib verhogen (zie rubriek 4.2).

Klinische gegevens bij gezonde volwassen personen duiden erop dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 100 mg VITRAKVI met 200 mg itraconazol (een sterke CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmer) eenmaal daags gedurende 7 dagen leidde tot een 2,8-voudige en 4,3-voudige toename van respectievelijk de C_{max} en AUC van larotrectinib.

Klinische gegevens bij gezonde volwassen personen duiden erop dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 100 mg VITRAKVI met een enkele dosis van 600 mg rifampicine (een P-gp- en BCRP-remmer) leidde tot een 1,8-voudige en 1,7-voudige toename van respectievelijk de C_{max} en AUC van larotrectinib.

Effect van CYP3A- en P-gp-inductoren op larotrectinib

Gelijktijdige toediening van VITRAKVI met sterke of matige CYP3A- en P-gp-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine of sint-janskruid) kan de plasmaconcentraties van larotrectinib verlagen en dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Klinische gegevens bij gezonde volwassen personen duiden erop dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 100 mg VITRAKVI met 600 mg rifampicine (een sterke CYP3A- en P-gp-inductor) eenmaal daags gedurende 11 dagen leidde tot een afname van 71% en 81% van respectievelijk de C_{max} en AUC van larotrectinib. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van een matige inductor, maar een afname van de blootstelling aan larotrectinib is te verwachten.

Effecten van larotrectinib op andere middelen

Effect van larotrectinib op CYP3A-substraten

Klinische gegevens bij gezonde volwassen personen duiden erop dat gelijktijdige toediening van VITRAKVI (100 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen) leidde tot een 1,7-voudige toename van de C_{max} en AUC van oraal midazolam, vergeleken met alleen midazolam, wat doet vermoeden dat larotrectinib een zwak remmend effect heeft op CYP3A.

Bij patiënten die VITRAKVI innemen, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus of tacrolimus). Als gelijktijdig gebruik van deze CYP3A-substraten met smalle therapeutische index noodzakelijk is bij patiënten die VITRAKVI innemen, moet de dosis van de CYP3A-substraten mogelijk worden verlaagd vanwege bijwerkingen.

Effect van larotrectinib op CYP2B6-substraten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat larotrectinib een inducerend effect heeft op CYP2B6.

Gelijktijdige toediening van larotrectinib met CYP2B6-substraten (bijvoorbeeld bupropion, efavirenz) kan de plasmaspiegels van deze stoffen verlagen.

Effect van larotrectinib op andere transporter-substraten

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat larotrectinib een remmer is van OATP1B1. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar de interacties met OATP1B1-substraten. Daarom kan niet worden uitgesloten dat gelijktijdige toediening van larotrectinib met OATP1B1-substraten (bijvoorbeeld valsartan, statines) de plasmaspiegels van deze stoffen kan verhogen.

Effect van larotrectinib op substraten van pregnane-X-receptor (PXR)-gereguleerde enzymen
In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat larotrectinib een zwakke induceerder is van PXR-gereguleerde enzymen (bijvoorbeeld CYP2C-familie en UGT). Gelijktijdige toediening van larotrectinib met CYP2C8-, CYP2C9- of CYP2C19-substraten (bijvoorbeeld repaglinide, warfarine, tolbutamide of omeprazol) kan de plasmaspiegels van deze stoffen verlagen.

Hormonale anticonceptiva

Het is op dit moment niet bekend of larotrectinib de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptie kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken het advies te krijgen om daarnaast ook een barrièremethode toe te passen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Op basis van het werkingsmechanisme kan een schadelijk effect op de foetus niet worden uitgesloten wanneer larotrectinib wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan alvorens een behandeling te starten met VITRAKVI.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen het advies te krijgen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met VITRAKVI en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis. Aangezien het op dit moment niet bekend is of larotrectinib de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen, dienen vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, het advies te krijgen om daarnaast ook een barrièremethode toe te passen.

Mannen die kinderen kunnen verwekken en een vrouwelijke partner hebben die niet zwanger is maar wel zwanger kan worden, dienen het advies te krijgen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met VITRAKVI en gedurende minimaal één maand na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van larotrectinib bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van VITRAKVI te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of larotrectinib en/of metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met VITRAKVI en gedurende 3 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van larotrectinib op de vruchtbaarheid. Er zijn geen relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

VITRAKVI heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid zijn gemeld bij patiënten die larotrectinib kregen, meestal van graad 1 en 2 gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. Dit kan in deze periode invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze geen voertuig mogen besturen en geen machines mogen bedienen, totdat ze er redelijkerwijs zeker van zijn dat ze geen nadelig effect ondervinden van behandeling met VITRAKVI (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van VITRAKVI in afnemende frequentie waren ALAT verhoogd (31%), ASAT verhoogd (29%), braken (29%), constipatie (28%), vermoeidheid (26%), nausea (25%), anemie (24%), duizeligheid (23%), en myalgie (20%).

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen neutrofielentelling verlaagd (2%), ALAT verhoogd (1%), ASAT verhoogd, leukocytentelling verlaagd en alkalische fosfatase in bloed verhoogd (elk $< 1\%$). Graad 3 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen anemie, gewichtstoename, vermoeidheid, duizeligheid, paresthesie, spierzwakte, nausea, myalgie, loopstoornis en braken. Alle gemelde bijwerkingen van graad 3 kwamen voor bij minder dan 5% van de patiënten, met uitzondering van anemie (7%).

Definitieve stopzetting van VITRAKVI vanwege bijwerkingen tijdens de behandeling kwam voor bij 2% van de patiënten (één geval elk van ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, loopstoornis, neutrofielentelling verlaagd). De meeste bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van VITRAKVI werd geëvalueerd bij 248 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie lopende klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT'). De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 32,5 jaar (spreiding: 0,1; 84), waarbij 39% van de patiënten pediatrie patiënten betrof. De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie (n=248) bedroeg 12,5 maanden (spreiding: 0,03; 57,5).

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten (n=248) die werden behandeld met VITRAKVI, worden gegeven in tabel 2 en tabel 3.

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse.

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (totale veiligheidspopulatie, n=248)

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Alle graden	Graad 3/4
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	
	Vaak		Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) ^a
	Soms		Leukocytentelling verlaagd (leukopenie) ^a
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid	
	Vaak	Loopstoornis Paresthesie	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	
	Vaak	Dysgeusie ^b	Braken
	Soms		Nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie	
	Vaak	Spierzwakte	Myalgie Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	
	Vaak		Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)	
	Vaak	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ^a ASAT verhoogd ^a Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)
	Soms		Alkalische fosfatase in bloed verhoogd ^a

^a Bijwerkingen van graad 4 werden gemeld

^b De bijwerking 'dysgeusie' omvat de voorkeurstermen 'dysgeusie' en 'smaakstoornis'

Tabel 3: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve pediatrische kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (n=98); alle graden

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Zuigelingen en peuters (n=35) ^a	Kinderen (n=45) ^b	Adolescenten (n=18) ^c	Pediatrische patiënten (n=98)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten- telling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten- telling verlaagd (leukopenie)	Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten- telling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten- telling verlaagd (leukopenie)
	Vaak			Anemie	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak			Duizeligheid	
	Vaak	Duizeligheid	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis	Paresthesie	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	Nausea Constipatie Braken	Nausea Braken	Nausea Constipatie Braken
	Vaak		Dysgeusie	Constipatie	Dysgeusie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Vaak		Myalgie Spierzwakte	Myalgie Spierzwakte	Myalgie Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen)	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Alkalische fosfatase in bloed verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen)	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd
	Vaak		Alkalische fosfatase in bloed verhoogd		

^a Zuigelingen/peuters (28 dagen tot en met 23 maanden): vier gevallen van bijwerking neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) van graad 4 en één geval van alkalische fosfatase in bloed verhoogd werden gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 omvatten tien gevallen van neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), drie gevallen van anemie, drie gevallen van gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen), en één geval elk van ALAT verhoogd en braken.

^b Kinderen (2 tot en met 11 jaar): één bijwerking van graad 4 leukocytentelling verlaagd werd gerapporteerd. Zes bijwerkingen van graad 3 werden gerapporteerd voor neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), twee bijwerkingen van anemie en één geval elk van ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, loopstoornis, braken, paresthesie en myalgie.

^c Adolescenten (12 tot < 18 jaar): geen bijwerkingen van graad 3 en 4 werden gerapporteerd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neurologische reacties

In de totale veiligheidsdatabase (n=248) was de hoogste graad voor waargenomen neurologische bijwerkingen graad 3. Deze werd waargenomen bij vijf (3%) patiënten en omvatte duizeligheid (twee patiënten, 1%), paresthesie (drie patiënten, 1%), en loopstoornis (één patiënt, < 1%). De totale incidentie was 23% voor duizeligheid, 7% voor paresthesie en 4% voor loopstoornis. Neurologische reacties die leidden tot dosisaanpassing omvatten duizeligheid (1%) en paresthesie (1%). Eén patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege loopstoornis van graad 3. In alle gevallen behalve één konden patiënten met bewijs van antitumorwerking, voor wie een dosisverlaging noodzakelijk was, toediening voortzetten met een verlaagde dosis en/of een verlaagd schema (zie rubriek 4.4).

Verhoogde transaminasewaarden

In de totale veiligheidsdatabase (n=248) was de hoogste graad voor waargenomen verhoogde transaminasewaarden een graad 4 ALAT-verhoging bij 3 patiënten (1%) en ASAT-verhoging bij 2 patiënten (1%). ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 3 kwamen voor bij respectievelijk 11 (4%) en 10 (4%) patiënten. De meeste graad 3 verhogingen waren tijdelijk van aard, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling en verbeterden tot graad 1 tegen maand 3-4. Graad 2 ALAT- en ASAT-verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 18 (7%) en 20 (8%) patiënten, en ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 1 werden waargenomen bij respectievelijk 122 (49%) en 115 (46%) patiënten.

ALAT- en ASAT-verhogingen die leidden tot dosisaanpassingen kwamen voor bij respectievelijk 13 (5%) en 12 (5%) patiënten (zie rubriek 4.4). Geen patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 3-4.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Pediatrie patiënten

Van de 248 patiënten behandeld met VITRAKVI, waren 98 (40%) patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot < 18 jaar oud (n=9 vanaf de geboorte tot < 3 maanden, n=4 ≥ 3 maanden tot < 6 maanden, n=15 ≥ 6 maanden tot < 12 maanden, n=7 ≥ 12 maanden tot < 2 jaar, n=22 ≥ 2 jaar tot < 6 jaar, n=23 ≥ 6 jaar tot < 12 jaar, n=18 ≥ 12 jaar tot < 18 jaar). De meeste bijwerkingen waren van graad 1 of 2 (zie tabel 3) in ernst en verdwenen zonder dosisaanpassing of stopzetting van VITRAKVI.

Bijwerkingen van graad 3 of 4 in ernst werden over het algemeen vaker waargenomen bij patiënten < 6 jaar. Ze werden gemeld bij 67% van de patiënten in de leeftijdsgroep vanaf de geboorte tot < 3 maanden en bij 44% van de patiënten in de leeftijdsgroep van ≥ 3 maanden tot < 6 jaar. Er is gemeld dat een verlaagd aantal neutrofielen heeft geleid tot stopzetting, dosisaanpassing en dosisonderbreking van het geneesmiddel.

Ouderen

Van de 248 patiënten in de totale veiligheidspopulatie die VITRAKVI kregen, waren 40 (16%) patiënten 65 jaar of ouder en 11 (4%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) komt overeen met het profiel dat is waargenomen bij jongere patiënten. De bijwerkingen duizeligheid (48% versus 35% bij alle volwassenen), anemie (38% versus 24% bij alle volwassenen), spierzwakte (23% versus 12% bij alle volwassenen) en loopstoornis (10% versus 5% bij alle volwassenen) kwamen vaker voor bij patiënten van 65 jaar of ouder.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met VITRAKVI. Er zijn geen symptomen van overdosering vastgesteld. In geval van overdosering dient de arts algemene ondersteunende maatregelen te nemen en symptomatisch te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EX12.

Werkingsmechanisme

Larotrectinib is een adenosinetriphosfaat (ATP)-competitieve en selectieve tropomyosinereceptorkinase (TRK)-remmer die rationeel ontworpen is om werking met *off-target* kinasen te vermijden. Het doelwit voor larotrectinib is de TRK-familie van eiwitten, met inbegrip van TRKA, TRKB en TRKC, die worden gecodeerd door respectievelijk *NTRK1*-, *NTRK2*- en *NTRK3*-genen. In een breed panel van gezuiverde enzymtests had larotrectinib een remmend effect op TRKA, TRKB en TRKC met IC₅₀-waarden tussen 5-11 nM. De enige andere kinase-activiteit vond plaats bij 100 maal hogere concentraties. In *in vitro* en *in vivo* tumormodellen vertoonde larotrectinib antitumoractiviteit in cellen met constitutieve activering van TRK-eiwitten die waren ontstaan uit genfusies, deletie van een eiwitregulerend domein, of in cellen met overexpressie van TRK-eiwitten.

Gevallen van *in-frame* genfusie die voortvloeien uit chromosomale herschikkingen van de humane genen *NTRK1*, *NTRK2* en *NTRK3*, leiden tot de vorming van oncogene TRK-fusie-eiwitten. Deze resulterende nieuwe chimere oncogene eiwitten worden afwijkend tot expressie gebracht, leidend tot constitutieve kinasewerking en vervolgens tot activering van daaropvolgende *downstream* celsignaleringsroutes die betrokken zijn bij proliferatie en overleving van cellen, wat leidt tot TRK-fusie-positieve kanker.

Verworven resistentiemutaties zijn waargenomen na progressie tijdens het gebruik van TRK-remmers. Larotrectinib had minimale activiteit in cellijnen met puntmutaties in het TRKA-kinasedomein, waaronder de klinisch vastgestelde, verworven resistentiemutatie G595R. Puntmutaties in het TRKC-kinasedomein met klinisch vastgestelde verworven resistentie tegen larotrectinib zijn G623R, G696A en F617L.

De moleculaire oorzaken van primaire resistentie tegen larotrectinib zijn niet bekend. Het is daarom niet bekend of de aanwezigheid van een bijkomende oncogene stimulator naast een *NTRK*-genfusie de werkzaamheid van TRK-remming beïnvloedt. De gemeten impact van eventuele gelijktijdige genomische veranderingen op de werkzaamheid van larotrectinib wordt hieronder gegeven (zie klinische werkzaamheid).

Farmacodynamisch effect

Elektrofysiologie van het hart

Bij 36 gezonde volwassen personen die een enkele dosis kregen variërend van 100 mg tot 900 mg, leidde VITRAKVI niet tot een klinisch relevante verlenging van het QT-interval.

De dosis van 200 mg stemt overeen met een piekblootstelling (C_{max}) die ongeveer gelijk is aan de piekblootstelling die werd waargenomen met tweemaal daags 100 mg larotrectinib bij *steady-state*. Er werd een verkorting van het QTcF-interval waargenomen bij toediening van VITRAKVI, waarbij een maximaal gemiddeld effect werd waargenomen tussen 3 en 24 uur na C_{max}, met een afname van het geometrisch gemiddelde QTcF-interval ten opzichte van de uitgangssituatie van -13,2 msec (spreiding: -10 tot -15,6 msec). De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

Klinische werkzaamheid

Overzicht van onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid van VITRAKVI zijn onderzocht in drie klinische multicenter, *open-label* onderzoeken met een enkelvoudige arm bij volwassen en pediatrische kankerpatiënten (tabel 4). De onderzoeken lopen op dit moment nog.

Patiënten met en zonder gedocumenteerde *NTRK*-genfusie mochten deelnemen aan onderzoek 1 en aan onderzoek 3 ('SCOUT'). In onderzoek 2 ('NAVIGATE') werden alleen patiënten opgenomen die TRK-fusie-positieve kanker hadden. De gepoolde primaire analyseset van de werkzaamheid omvat 192 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker uit alle drie de onderzoeken, die een meetbare ziekte hadden volgens RECIST v1.1, een primaire niet-CZS tumor, en die per juli 2020 ten minste één dosis larotrectinib kregen. Deze patiënten moesten voorafgaande standaardtherapie hebben gekregen die geschikt was voor hun tumortype en stadium van de ziekte, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, radicale chirurgie hadden moeten ondergaan (zoals amputatie van een ledemaat, resectie in het gezicht of een procedure die verlamming veroorzaakte), of de kans moest klein zijn dat ze de beschikbare standaardtherapieën zouden kunnen verdragen of dat ze een klinisch betekenisvol voordeel ervan zouden hebben bij een ziekte in een gevorderd stadium. De belangrijkste uitkomstmaatstaven voor werkzaamheid waren het totale responspercentage (ORR, *overall response rate*) en de duur van de respons (DOR, *duration of response*), zoals vastgelegd door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*).

Bovendien werden 33 patiënten met een primaire CZS-tumor en meetbare ziekte in de uitgangssituatie behandeld in onderzoek 2 ('NAVIGATE') en in onderzoek 3 ('SCOUT'). Tweeëndertig van de 33 patiënten met een primaire CZS-tumor waren al eerder behandeld voor kanker (chirurgie, radiotherapie en/of eerdere systemische therapie). Tumorresponsen werden beoordeeld door de onderzoeker op basis van RANO- of RECIST-v1.1-criteria.

Voor identificatie van *NTRK*-genfusies werd gebruik gemaakt van de moleculaire testmethoden: *Next Generation Sequencing* (NGS) gebruikt bij 196 patiënten, *Polymerase Chain Reaction* (PCR) gebruikt bij 12 patiënten, fluorescentie-*in-situ*-hybridisatie (FISH) gebruikt bij 14 patiënten, en Nanostring, Sanger sequencing en Chromosoom Microarray ieder bij 1 patiënt.

Tabel 4: Klinische onderzoeken die bijdragen aan de werkzaamheidsanalyses bij solide en primaire CZS-tumoren.

Naam van het onderzoek, onderzoeksopzet en patiëntenpopulatie	Dosis en formulering	Tumortypes opgenomen in de werkzaamheids-analyse	n
Onderzoek 1 NCT02122913 • Fase I-, <i>open-label</i> dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase; voor de uitbreidingsfase was tumoren met <i>NTRK</i> -genfusie een vereiste • Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met gevorderde solide tumoren met een <i>NTRK</i> -genfusie	Doses tot 200 mg eenmaal of tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of drank van 20 mg/ml)	Schildklier (n=4) Speekselklier (n=3) GIST (n=2) ^a Wekedelensarcoom (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Onbekende primaire kanker (n=1)	13
Onderzoek 2 ‘NAVIGATE’ NCT02576431 • Fase II-, multinationala, <i>open-label</i> onderzoek naar diverse tumoren • Volwassen en pediatrische patiënten ≥ 12 jaar met gevorderde solide tumoren met een <i>NTRK</i> -genfusie	100 mg tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of drank van 20 mg/ml)	Schildklier (n=24) ^b Wekedelensarcoom (n=20) Speekselklier (n=19) NSCLC (n=13) ^{b, c} Primair CZS (n=9) Colorectaal (n=8) Melanoom (n=6) Borst, secretoir (n=4) Borst, non-secretoir (n=3) GIST (n=2) ^a Gal (n=2) Pancreas (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Appendix (n=1) Botsarcoom (n=1) Lever ^e (n=1) Prostaat (n=1) Cervix (n=1)	118
Onderzoek 3 ‘SCOUT’ NCT02637687 • Fase I/II-, multinationala, <i>open-label</i> , dosisescalatie onderzoek met een uitbreidingsfase; voor het fase II-uitbreidingscohort was gevorderde solide tumoren met een <i>NTRK</i> -genfusie, waaronder lokaal gevorderd infantiel fibrosarcoom een vereiste • Pediatrische patiënten ≥ 1 maand tot 21 jaar met gevorderde kanker of met primaire CZS-tumoren	Doses tot 100 mg/m ² tweemaal daags (capsules van 25 mg of 100 mg, of drank van 20 mg/ml)	Infantiel fibrosarcoom (n=40) Wekedelensarcoom (n=26) Primair CZS (n=24) Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=2) Botsarcoom (n=1) Melanoom (n=1)	94
Totaal aantal patiënten (n)*			225

* Omvat 192 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 33 patiënten met een primaire CZS-tumor (waaronder astrocytoom, glioblastoom, glioom, glioneuronale tumoren, neuronale en gemengd neuronale-gliale tumoren, en primitieve neuro-ectodermale tumor, niet gespecificeerd) met tumorresponsbeoordeling door de onderzoeker

^a GIST: gastro-intestinale stromale tumor

^b Hersenmetastasen waargenomen bij 7 patiënten met NSCLC, 4 met schildklier, 2 met een melanoom, 1 met SCLC en 1 met (non-secretoire) borstkanker

^c NSCLC: niet-kleincellige longkanker

^d SCLC: kleincellige longkanker

^e hepatocellulair carcinoom

De uitgangskennmerken voor de gepoolde 192 patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie waren de volgende: mediane leeftijd 38 jaar (spreiding 0,1-84 jaar); 37% < 18 jaar en 64% ≥ 18 jaar; 72% blank en 51% man; en ECOG PS 0-1 (87%), 2 (11%) of 3 (2%). Tweënnegentig procent van de patiënten was al eerder behandeld voor kanker, gedefinieerd als chirurgie, radiotherapie of systemische therapie. Hiervan had 73% al eerder een systemische therapie gekregen met een mediaan van 1 voorafgaand systemisch behandelingsschema. Zevenentwintig procent van alle patiënten had nog geen systemische therapie gekregen. Bij die 192 patiënten waren de meest voorkomende tumortypes wekedelensarcoom (25%), infantiel fibrosarcoom (21%), schildklierkanker (15%), speekselkliertumor (11%), en longkanker (8%).

De uitgangskennmerken voor de 33 patiënten met primaire CZS-tumoren met een door de onderzoeker beoordeelde *NTRK*-genfusie waren als volgt: mediane leeftijd van 9 jaar (spreiding 1,3-79 jaar); 26 patiënten < 18 jaar en 7 patiënten ≥ 18 jaar, en 24 patiënten blank en 17 patiënten mannelijk; en ECOG PS 0-1 (28 patiënten) of 2 (4 patiënten). Tweëndertig (97%) patiënten waren al eerder behandeld voor hun kanker, gedefinieerd als chirurgie, radiotherapie of systemische therapie. Het mediane aantal eerder ondergane systemische behandelingsschema's was 1.

Resultaten voor de werkzaamheid

De gepoolde resultaten voor de werkzaamheid voor totaal responspercentage, duur van respons en tijd tot eerste respons, in de primaire analysepopulatie (n=192) en met post-hoc-toevoeging van primaire CZS-tumoren (n=33) resulterend in de gepoolde populatie (n=225), worden gegeven in tabel 5 en tabel 6.

Tabel 5: Gepoolde resultaten voor werkzaamheid bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire CZS-tumoren

Werkzaamheidsparameter	Analyse in solide tumoren exclusief primaire CZS-tumoren (n=192) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire CZS-tumoren (n=225) ^{a, b}
Totale responspercentage (ORR, overall response rate) % (n) [95%-BI]	72% (139) [65; 79]	65% (147) [59; 72]
Complete respons (CR)	23% (44)	21% (47)
Pathologische complete respons ^c	7% (13)	6% (13)
Partiële respons (PR)	43% (82)	39% (87) ^d
Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [spreiding]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Duur van respons (mediaan, maanden) [spreiding]	34,5 [1,6+; 58,5+]	34,5 [1,6+; 58,5+]
% met een duur van ≥ 12 maanden	79%	79%
% met een duur van ≥ 24 maanden	66%	66%

+ duidt aan dat dit nog loopt.

^a Analyse door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*) volgens RECIST v1.1 voor solide tumoren met uitzondering van primaire CZS-tumoren (192 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire CZS-tumoren (33 patiënten).

^c Een pathologische CR was een CR die bereikt werd door patiënten die behandeld waren met larotrectinib en vervolgens chirurgische resectie hadden ondergaan, en bij wie bij pathologische beoordeling na afloop van de chirurgie geen levensvatbare tumorcellen en negatieve resectiemarges werden gevonden. De pre-chirurgische beste respons voor deze patiënten werd na chirurgie geherclassificeerd als pathologische CR volgens RECIST v.1.1.

^d Bij nog eens 1% (2 patiënten met primaire CZS-tumoren) was een partiële respons aanwezig, nog te bevestigen.

Tabel 6: Totaal responspercentage en duur van respons volgens tumortype

Tumortype	Patiënten (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	95%-BI	maanden		Bereik (maanden)
				≥ 12	≥ 24	
Wekedelensarcoom	48	69%	54%; 81%	78%	63%	1,9+; 54,7
Infantiel fibrosarcoom	40	93%	80%; 98%	80%	62%	1,6+; 38,5+
Primair CZS	33	24%	11%; 42%	75%	NB	3,8; 22,0+
Schildklier	28	64%	44%; 81%	94%	76%	2,8+; 39,2+
Speekselklier	22	86%	65%; 97%	89%	84%	7,4; 58,5+
Long	15	87%	60%; 98%	64%	64%	1,9+; 45,1+
Colon	8	38%	9%; 76%	67%	67%	5,6; 27,3
Melanoom	7	43%	10%; 82%	50%	NB	1,9+; 23,2+
Borst	7					
Secretoir ^b	4	75%	19%; 99%	0%	0%	9,4+; 11,1
Non-secretoir ^c	3	67%	9%; 99%	100%	NB	15,2; 23,0+
Gastro-intestinale stromale tumor	4	100%	40%; 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Botsarcoom	2	50%	1%; 99%	0%	0%	9,5
Cholangio-carcinoom ^d	2	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Pancreas	2	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Congenitaal mesoblastisch nefroom	2	100%	16%; 100%	100%	100%	6,4+; 24,2+
Onbekende primaire kanker	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Appendix	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Lever ^d	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Prostaat	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT
Cervix	1	0%	NVT	NVT	NVT	NVT

DOR: duur van respons

NVT: niet van toepassing vanwege kleine aantallen of geen respons

NB: niet bereikt

+ duidt aan dat de respons nog steeds aanhoudt

^a Geëvalueerd met analyse door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*) volgens RECIST v1.1 voor alle tumortypes, behalve voor patiënten met een primaire CZS-tumor die werden geëvalueerd door een beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria van RANO of RECIST v1.1

^b 2 met een complete respons, 1 met een partiële respons

^c 1 met een complete respons, 1 met een partiële respons

^d 1 patiënt die niet evalueerbaar is

Omdat TRK-fusie-positieve kanker slechts zelden voorkomt, werden veel typen tumoren bij patiënten onderzocht, waarbij sommige typen tumoren slechts bij een beperkt aantal patiënten voorkwamen, hetgeen leidt tot onzekerheid in de ORR bepaling per tumor type. De ORR in de totale populatie geeft mogelijk niet de verwachte respons bij een specifiek tumortype weer.

In de subpopulatie volwassenen (n=122) was de ORR 64%. In de pediatrie subpopulatie (n=70) bedroeg de ORR 87%.

Bij 198 patiënten met brede moleculaire karakterisering vóór behandeling met larotrectinib, was de ORR 55% bij 95 patiënten met andere genomische veranderingen naast *NTRK*-genfusie en 70% bij 103 patiënten zonder andere genomische veranderingen.

Gepoolde primaire analyseset

De gepoolde primaire analyseset bestond uit 192 patiënten en omvatte geen primaire CZS-tumoren. De mediane behandelingsduur vóór ziekteprogressie bedroeg 34,5 maanden (spreiding: 1,6 tot 58,5 maanden) op basis van vergrendeling van de gegevens in juli 2020. Negenenzeventig procent van de patiënten had VITRAKVI gedurende minstens 12 maanden gekregen en 66% gedurende minstens 24 maanden, waarbij de follow-up nog doorliep op het moment van de analyse.

Op het moment van de analyse was de mediane duur van respons 34,5 maanden (spreiding: 1,6+ tot 58,5+). Naar schatting 79% [95%-BI: 72; 86] van de responsen duurde 12 maanden of langer en 66% [95%-BI: 57; 73] van de responsen duurde 24 maanden of langer. Negenentachtig procent (89%) [95%-BI: 85; 94] van de behandelde patiënten was één jaar na aanvang van de behandeling nog in leven en 82% [95%-BI: 76; 88] na twee jaar waarbij de mediane duur voor de algehele overleving nog niet bereikt was. Op het moment van de analyse was de mediane progressievrije overleving 33,4 maanden, met een progressievrije overleving van 67% [95%-BI: 60; 74] na 1 jaar en 57% [95%-BI: 49; 65] na 2 jaar.

De mediane wijziging in tumorgrootte in de gepoolde primaire analyseset was een afname met 70%.

Patiënten met primaire CZS-tumoren

Op het moment van vergrendeling van de gegevens was een bevestigde respons waargenomen bij 8 van de 33 patiënten met een primaire CZS-tumor (24%); 3 van de 33 patiënten (9%) hadden een complete respons en 5 patiënten (15%) een partiële respons. Daarnaast was bij 2 patiënten (6%) een nog niet bevestigde partiële respons waargenomen. Nog eens 20 patiënten (61%) hadden stabiele ziekte. Drie patiënten (9%) hadden progressieve ziekte. Op het moment van vergrendeling van de gegevens varieerde de behandelingsduur van 1,2 tot 31,3 maanden en duurde die voort bij 18 van de 33 patiënten, van wie één patiënt behandeling na progressie kreeg.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij kankerpatiënten die VITRAKVI-capsules kregen, werden ongeveer 1 uur na de toediening maximale plasmaspiegels (C_{max}) van larotrectinib bereikt. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 3 uur en *steady-state* wordt binnen 8 dagen bereikt met een 1,6-voudige systemische accumulatie. Bij de aanbevolen dosis van 100 mg, tweemaal daags ingenomen, bedroeg het rekenkundige gemiddelde bij *steady-state* (\pm standaardafwijking) voor C_{max} en dagelijkse AUC bij volwassenen respectievelijk 914 ± 445 ng/ml en 5.410 ± 3.813 ng*uur/ml. *In-vitro*-onderzoeken wijzen uit dat larotrectinib geen substraat is voor zowel OATP1B1 of OATP1B3.

In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat larotrectinib geen remmend effect heeft op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6 bij klinisch relevante concentraties en dat het onwaarschijnlijk is dat het invloed heeft op de klaring van substraten van deze CYP's.

In vitro onderzoeken wijzen uit dat larotrectinib geen remmend effect heeft op de transporteiwitten BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 en MATE2-K bij klinisch relevante concentraties en dat het onwaarschijnlijk is dat het invloed heeft op de klaring van substraten van deze transporteiwitten.

Absorptie

VITRAKVI is als formulering verkrijgbaar in de vorm van een capsule en drank.

Na een enkele orale dosis van 100 mg bedroeg de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van larotrectinib 34% (spreiding: 32% tot 37%). Bij gezonde volwassen personen was de AUC van larotrectinib voor de formulering als drank vergelijkbaar met die van de capsule, waarbij de C_{max} 36% hoger lag met de formulering van de drank.

Vergeleken met de C_{max} en AUC na vasten 's nachts was bij gezonde personen die VITRAKVI toegediend kregen na een vet- en calorierijke maaltijd de C_{max} van larotrectinib verlaagd met ongeveer 35% en was er geen effect op de AUC.

Effect van middelen die de pH van de maag verhogen, op larotrectinib

Larotrectinib heeft een oplosbaarheid die afhankelijk is van de pH. *In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat larotrectinib volledig oplosbaar is over het volledige pH-bereik van het maag-darmkanaal, in vloeibare volumes die relevant zijn voor het maag-darmkanaal. Daarom is het onwaarschijnlijk dat larotrectinib wordt beïnvloed door pH-modificerende middelen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van larotrectinib bij gezonde volwassen personen bedroeg 48 l na intraveneuze toediening van een i.v. microtracer in combinatie met een orale dosis van 100 mg. Binding van larotrectinib aan humane plasma-eiwitten *in vitro* bedroeg ongeveer 70% en vond onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie plaats. De concentratieverhouding van bloed-tot-plasma bedroeg ongeveer 0,9.

Biotransformatie

Larotrectinib werd *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4/5. Na orale toediening van een enkele dosis van 100 mg radioactief gelabeld larotrectinib aan gezonde volwassen personen, waren ongewijzigd larotrectinib (19%) en een O-glucuronide dat na verlies van de hydroxypyrrolidine-ureumgroep wordt gevormd (26%), de belangrijkste circulerende radioactieve geneesmiddelcomponenten.

Eliminatie

De halfwaardetijd van larotrectinib in plasma van kankerpatiënten die tweemaal daags 100 mg VITRAKVI kregen, bedroeg ongeveer 3 uur. De gemiddelde klaring (CL) van larotrectinib bedroeg ongeveer 34 l/uur na intraveneuze toediening van een i.v. microtracer in combinatie met een orale dosis van 100 mg VITRAKVI.

Uitscheiding

Na orale toediening van 100 mg radioactief gelabeld larotrectinib aan gezonde volwassen personen werd 58% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in feces en 39% in urine. Wanneer een i.v. microtracerdosis werd gegeven in combinatie met een orale dosis van 100 mg larotrectinib werd 35% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in feces en 53% in urine. De fractie die als ongewijzigd geneesmiddel werd uitgescheiden in urine bedroeg 29% na toediening van een i.v. microtracerdosis, wat erop duidt dat 29% van de totale klaring plaatsvond via directe uitscheiding via de nieren.

Lineariteit/non-lineariteit

Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van larotrectinib na een enkele dosis bij gezonde volwassen personen waren tot 400 mg evenredig met de dosis en bij doses van 600 tot 900 mg iets hoger dan evenredig met de dosis.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Op basis van populatiefarmacokinetische analyses was de blootstelling (C_{\max} en AUC) bij pediatrische patiënten bij de aanbevolen dosis van 100 mg/m² met een maximum van tweemaal daags 100 mg hoger dan bij volwassenen (≥ 18 jaar oud) die de dosis van tweemaal daags 100 mg kregen (zie tabel 7).

Gegevens over de blootstelling bij kleine kinderen (1 maand tot < 2 jaar oud) bij de aanbevolen dosering zijn beperkt (n = 40).

Tabel 7: Blootstelling (C_{\max} en AUC op dag 1^a) bij patiënten per leeftijdsgroep bij de aanbevolen dosis van 100 mg/m² met een maximum van tweemaal daags 100 mg

Leeftijdsgroep	n=348 ^b	Veranderingsfactor vergeleken met patiënten ≥ 18 jaar ^c	
		C_{\max}	AUC ^a
1 tot < 3 maanden	9	4,2	4,5
3 tot < 6 maanden	4	2,6	2,5
6 tot < 12 maanden	18	2,5	1,9
1 tot < 2 jaar	9	2,0	1,4
2 tot < 6 jaar	31	2,0	1,4
6 tot < 12 jaar	26	1,5	1,2
12 tot < 18 jaar	27	1,2	1,0
≥ 18 jaar	224	1,0	1,0

^a gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) voor 24 uur op dag 1

^b aantal patiënten met 26 november 2020 als datum van de vergrendeling van de gegevens

^c veranderingsfactor is de ratio van de genoemde groep ten opzichte van de ≥ 18 jaar groep. Een veranderingsfactor van 1 staat gelijk aan niet verschillend.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens met ouderen. Farmacokinetische gegevens zijn slechts beschikbaar voor 2 patiënten ouder dan 65 jaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd bij personen met lichte (Child-Pugh A), matig ernstige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie, en bij gezonde volwassen controlepersonen met een normale leverfunctie die overeenstemden qua leeftijd, *body mass index* en geslacht. Alle personen kregen een enkele dosis van 100 mg larotrectinib. Bij personen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis werd respectievelijk een 1,3-voudige, 2-voudige en 3,2-voudige stijging van de AUC_{0-inf} van larotrectinib waargenomen ten opzichte van de personen met een normale leverfunctie. De C_{\max} vertoonde een lichte stijging met respectievelijk een factor 1,1, 1,1 en 1,5.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd bij personen met terminale nierinsufficiëntie die dialyse nodig hadden en bij gezonde volwassen controlepersonen met een normale nierfunctie die overeenstemden qua leeftijd, *body mass index* en geslacht. Alle personen kregen een enkele dosis van 100 mg larotrectinib. Ten opzichte van personen met een normale nierfunctie werd bij personen met nierinsufficiëntie een 1,25- en 1,46-voudige stijging waargenomen voor respectievelijk de C_{\max} en AUC_{0-inf} van larotrectinib.

Andere bijzondere populaties

Geslacht bleek niet in klinisch significante mate invloed te hebben op de farmacokinetiek van larotrectinib. Er waren onvoldoende gegevens voor onderzoek naar de potentiële invloed van ras op de systemische blootstelling aan larotrectinib.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Systemische toxiciteit werd geëvalueerd in onderzoeken bij ratten en apen met een dagelijkse orale toediening tot maximaal 3 maanden. Dosisbeperkende huidlaesies werden alleen waargenomen bij ratten en waren de hoofdoorzaak voor mortaliteit en morbiditeit. Bij apen werden geen huidlaesies waargenomen.

Bij apen waren klinische tekenen van gastro-intestinale toxiciteit dosisbeperkend. Bij ratten werd ernstige toxiciteit (STD10) waargenomen bij doses die overeenstemden met 1-2 maal de humane AUC bij de aanbevolen klinische dosis. Bij apen werd geen relevante systemische toxiciteit waargenomen bij doses die overeenstemden met > 10 maal de humane AUC bij de aanbevolen klinische dosis.

Embryotoxiciteit/teratogeniciteit

Bij drachtige ratten en konijnen bij doses die toxisch waren voor het moederdier, d.w.z. overeenkomend met 32 maal (ratten) en 16 maal (konijnen) de humane AUC bij de aanbevolen klinische dosis, was larotrectinib bij dagelijkse dosering gedurende de periode van organogenese niet teratogeen en embryotoxisch. Bij beide diersoorten passeert larotrectinib de placenta.

Reproductietoxiciteit

Er is met larotrectinib geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. In 3 maanden durende onderzoeken naar de toxiciteit had larotrectinib geen histologisch effect op de mannelijke voortplantingsorganen van ratten en apen bij de hoogste geteste doses die overeenkomen met ongeveer 7 maal (mannelijke ratten) en 10 maal (mannelijke apen) de humane AUC bij de aanbevolen klinische dosis. Bovendien had larotrectinib geen effect op spermatogenese bij ratten.

In een 1 maand durend onderzoek met herhaalde dosering bij ratten werden minder corpora lutea, een toegenomen incidentie van anoestrus en een verminderd uterusgewicht met atrofie van de uterus waargenomen; deze effecten waren omkeerbaar. In 3 maanden durende onderzoeken naar de toxiciteit bij ratten en apen werden geen effecten waargenomen op de vrouwelijke voortplantingsorganen bij doses die overeenkomen met ongeveer 3 maal (vrouwelijke ratten) en 17 maal (vrouwelijke apen) de humane AUC bij de aanbevolen klinische dosis.

Larotrectinib werd aan jonge ratten toegediend van dag 7 tot 70 na de geboorte (PND, postnatale dag). Mortaliteit vóór het spenen (vóór PND 21) werd waargenomen bij het hoge dosisniveau dat overeenkomt met 2,5 tot 4 maal de AUC bij de aanbevolen dosis. Effecten op de groei en het zenuwstelsel werden gezien bij 0,5 tot 4 maal de AUC bij de aanbevolen dosis. De toename van het lichaamsgewicht was bij mannetjes- en vrouwtjespups vóór het spenen verminderd, met een stijging bij vrouwtjes na het spenen aan het eind van de blootstelling, terwijl bij mannetjes verminderde toename van het lichaamsgewicht ook na het spenen werd gezien, zonder herstel. De verminderde groei bij mannetjes ging gepaard met verlate puberteit. Effecten op het zenuwstelsel (d.w.z. veranderde functionaliteit van de achterpoot en, waarschijnlijk, vaker sluiten van de oogleden) vertoonden gedeeltelijk herstel. Er werd ook een daling van het percentage drachten gemeld, ondanks de normale paring bij het hoge dosisniveau.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Er is met larotrectinib geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Larotrectinib was niet mutageen bij bacteriële reverse mutatie (Ames)-tests en bij *in vitro* mutagenesetests bij zoogdieren. Larotrectinib was negatief in de *in vivo* micronucleustest bij muizen bij de maximaal verdragen dosis van 500 mg/kg.

Veiligheidsfarmacologie

In vitro en *in vivo* werd bij diverse diersoorten de veiligheidsfarmacologie van larotrectinib geëvalueerd in diverse onderzoeken naar de effecten op het cardiovasculaire stelsel, CZS, ademhalings- en gastro-intestinale stelsel. Larotrectinib had geen nadelig effect op hemodynamische parameters en ECG-intervallen bij telegemeten apen bij blootstellingen (C_{max}) die ongeveer het 6-voud zijn van de humane therapeutische blootstellingen. Bij volwassen dieren (ratten, muizen, java-ape) vertoonde larotrectinib geen neuropsychologische bevindingen bij een blootstelling (C_{max}) die minstens 7 maal hoger was dan de humane blootstelling. Bij ratten had larotrectinib geen effect op de ademhalingsfunctie, bij blootstellingen (C_{max}) van ten minste 8 maal de humane therapeutische blootstelling. Bij ratten versnelde larotrectinib de darmtransit en verhoogde de maagsapsecretie en zuurgraad in de maag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Sucrose
Hydroxypropylbetadex 0,69
Glycerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Natriumcitraat (E 331)
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339)
Citraanzuur (E 330)
Propyleenglycol (E 1520)
Kaliumsorbaat (E 202)
Methylparahydroxybenzoesaat (E 218)
Citrusfruitsmaakstof
Natuurlijke smaakstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening: 30 dagen.
Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van amberkleurig glas (type III) met een kindveilige schroefdop van polypropyleen (PP) met verzegelingsstrip van polyethyleen (PE).

Elke doos bevat één fles met 100 ml drank.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik:

Doseerspuit voor orale toediening

- Gebruik een geschikte doseerspuit voor orale toediening met CE-markering en een flesadapter (diameter 28 mm) indien van toepassing.
 - Gebruik voor volumes kleiner dan 1 ml een doseerspuit voor orale toediening van 1 ml met een maatverdeling per 0,1 ml.
 - Gebruik voor volumes van 1 ml en groter een doseerspuit voor orale toediening van 5 ml met een maatverdeling per 0,2 ml.
- Open de fles: druk op de dop van de fles en draai hem linksom.
- Breng de flesadapter in de hals van de fles in en zorg dat deze stevig vast zit.
- Pak de doseerspuit voor orale toediening en zorg dat de zuiger volledig is ingedrukt. Breng de doseerspuit voor orale toediening in de opening van de adapter in. Draai de fles ondersteboven.
- Vul de doseerspuit voor orale toediening met een kleine hoeveelheid oplossing door de zuiger omlaag te trekken. Duw vervolgens de zuiger omhoog om eventuele bellen te verwijderen.
- Trek de zuiger omlaag tot aan de schaalmarkering die overeenkomt met de voorgeschreven hoeveelheid in ml.
- Draai de fles weer rechtop en trek de doseerspuit voor orale toediening uit de flesadapter.
- Duw de zuiger langzaam in en richt de vloeistof naar de binnenkant van de wang, zodat deze op een natuurlijke wijze wordt doorgeslikt.
- Sluit de fles met de oorspronkelijke dop van de fles (en laat de adapter op zijn plaats zitten).

Neus-maagsonde

- Gebruik een geschikte neus-maagsonde. De buitendiameter van de neus-maagsonde dient te worden gekozen op basis van de kenmerken van de patiënt. Veelgebruikte diameters en lengtes van de sonde en afgeleide vulvolumes worden weergegeven in tabel 8.
- De toediening van voeding dient te worden gestopt en de sonde te worden doorgespoeld met minimaal 10 ml water. OPMERKING: zie het punt hieronder voor uitzonderingen voor pasgeborenen en patiënten met vochtrestricties.
- Er dient een geschikte spuit te worden gebruikt om VITRAKVI in de neus-maagsonde toe te dienen.
De sonde dient daarna nogmaals met minimaal 10 ml water te worden doorgespoeld om ervoor te zorgen dat de dosis VITRAKVI volledig wordt toegediend en om de sonde te reinigen.
Bij pasgeborenen en kinderen met vochtrestricties kan een minimaal doorspoelvolumen van 0,5 ml tot 1 ml, of doorspoelen met lucht, nodig zijn om VITRAKVI geheel toe te dienen.
- Start de toediening van voeding weer.

Tabel 8: Aanbevolen afmetingen van de sonde per leeftijdscategorie

Patiënt	Diameter sonde voor standaardvoedingen	Diameter sonde voor voedingen met hoge dichtheid	Lengte sonde (cm)	Vulvolume sonde (ml)
Pasgeborene	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Kind	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Volwassene	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml drank

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2019

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.