

▼ 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 25 mg harde capsules
VITRAKVI 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VITRAKVI 25 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat larotrectinibsulfaat overeenkomend met 25 mg larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat larotrectinibsulfaat overeenkomend met 100 mg larotrectinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

VITRAKVI 25 mg harde capsules

Witte, ondoorzichtige, harde capsule van gelatine, maat 2 (18 mm lang x 6 mm breed), met BAYER-kruis en '25 mg' in blauw gedrukt op de capsule.

VITRAKVI 100 mg harde capsules

Witte, ondoorzichtige, harde capsule van gelatine, maat 0 (22 mm lang x 7 mm breed), met BAYER-kruis en '100 mg' in blauw gedrukt op de capsule.

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.

Pediatische patiënten

Dosering bij pediatische patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*). De aanbevolen dosis bij pediatische 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.

Voor alle bijwerkingen van graad 3 of 4 die geen betrekking hebben op afwijkingen in leverfunctieonderzoeken, 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 pediatische patiënten met een lichaamsoppervlak van ten minste 1,0 m²	Pediatische 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 Pediatische 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.

De aanbevolen dosisaanpassingen in geval van afwijkingen in leverfunctieonderzoeken tijdens de behandeling met VITRAKVI worden gegeven in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen en behandeling voor VITRAKVI vanwege afwijkingen in leverfunctieonderzoeken

Laboratoriumparameters	Aanbevolen maatregelen
ALAT en/of ASAT van graad 2 (> 3 x ULN en ≤ 5 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> - Na de observatie van toxiciteit van graad 2 regelmatig seriële laboratoriumevaluaties verrichten, totdat deze is verdwenen, om vast te stellen of een dosisonderbreking of -verlaging vereist is.
ALAT en/of ASAT van graad 3 (> 5 x ULN en ≤ 20 x ULN) of ALAT en/of ASAT van graad 4 (> 20 x ULN), met bilirubine < 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> - De behandeling onderbreken totdat de bijwerking is verdwenen of verbeterd tot de uitgangssituatie. De leverfunctie regelmatig controleren totdat de bijwerking is verdwenen of hersteld tot de uitgangssituatie. Definitief stoppen met de behandeling als een bijwerking niet verdwijnt. - Met de volgende aanpassing van de dosis hervatten als de bijwerkingen verdwijnen. De behandeling mag alleen worden hervat bij patiënten bij wie het voordeel opweegt tegen het risico. - Definitief stoppen met de behandeling als een verhoging van de ALAT- en/of ASAT-waarde van graad 4 optreedt nadat de behandeling is hervat.
ALAT en/of ASAT ≥ 3 x ULN met bilirubine ≥ 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> - De behandeling onderbreken en de leverfunctie regelmatig controleren totdat de bijwerking is verdwenen of hersteld tot de uitgangssituatie. - Overwegen om definitief te stoppen met de behandeling. - De behandeling mag alleen worden hervat bij patiënten bij wie het voordeel opweegt tegen het risico. - Als de behandeling wordt hervat, dan starten met de volgende lagere dosis. De leverfunctie regelmatig controleren bij het opnieuw starten van de behandeling. - Definitief stoppen met de behandeling als een bijwerking terugkeert bij het hervatten van de behandeling.

ALAT Alanineaminotransferase

ASAT Aspartaataminotransferase

ULN *upper limit of normal* (bovengrens van normaal)

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 en kunnen uitwisselbaar worden gebruikt.

De patiënt moet worden geadviseerd om de capsule in zijn geheel door te slikken met een glas water. Vanwege de bittere smaak mag de capsule niet worden geopend, gekauwd of platgedrukt.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen, maar mogen 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).

Hepatotoxiciteit

Afwijkingen in leverfunctieonderzoeken, waaronder verhoogde ALAT-, ASAT-, alkalische-fosfatase- (AF) en bilirubinewaarden zijn waargenomen bij patiënten die larotrectinib kregen (zie rubriek 4.8). De meeste verhoogde ALAT- en ASAT-waarden kwamen voor binnen 3 maanden na de start van de behandeling. Bij volwassen patiënten zijn gevallen van hepatotoxiciteit met verhogingen in ALAT en/of ASAT met een ernst van graad 2, 3 of 4 en verhogingen in bilirubine $\geq 2 \times$ ULN gemeld.

Bij patiënten met verhogingen van levertransaminasen dient de toediening van VITRAKVI op basis van de ernst te worden onderbroken, de dosis te worden aangepast of definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

De leverfunctie moet, met inbegrip van ALAT, ASAT, AF en bilirubine, worden gecontroleerd vóór de eerste dosis, vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste maand van de behandeling, vervolgens maandelijks gedurende de volgende 6 maanden van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling. Bij patiënten die verhoogde transaminasewaarden ontwikkelen, zijn frequentere tests nodig (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).

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 of matige 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-inductoren en sterke 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 (35%), ASAT verhoogd (32%), braken (29%), anemie (28%), constipatie (27%), diarree (26%), nausea (23%), vermoeidheid (22%) en duizeligheid (20%).

De meeste bijwerkingen waren graad 2 of 3. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen neutrofielentelling verlaagd (2%), ALAT verhoogd (1%), ASAT verhoogd, leukocytentelling verlaagd, trombocytentelling verlaagd, spierzwakte en alkalische fosfatase in bloed verhoogd (elk $< 1\%$). Graad 3 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen anemie (6%), gewichtstoename (4%), diarree (3%), loopstoornis en braken (elk 1%), en vermoeidheid, duizeligheid, paresthesie, nausea, myalgie en constipatie (elk $< 1\%$).

Definitieve stopzetting van VITRAKVI vanwege bijwerkingen tijdens de behandeling kwam voor bij 2% van de patiënten (2 gevallen elk van neutrofielentelling verlaagd, ALAT verhoogd en ASAT verhoogd, 1 geval elk van loopstoornis en spierzwakte). 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 361 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie lopende klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT') en postmarketing. De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 39,0 jaar (spreiding: 0; 90), waarbij 37% van de patiënten pediatrie patiënten betrof. De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie (n=361) bedroeg 13,1 maanden (spreiding: 0,1; 76,4).

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten (n=361) die werden behandeld met VITRAKVI, worden gegeven in tabel 3 en tabel 4.

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 3: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (totale veiligheidspopulatie, n=361) en postmarketing

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Alle graden	Graad 3/4
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	
	Vaak	Trombocytentelling verlaagd (trombocytopenie)	Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) ^a Leukocytentelling verlaagd (leukopenie) ^{a, b}
	Soms		Trombocytentelling verlaagd (trombocytopenie) ^{a, b}
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid	
	Vaak	Loopstoornis Paresthesie	Loopstoornis
	Soms		Duizeligheid Paresthesie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken Diarree	
	Vaak	Dysgeusie ^c	Diarree
	Soms		Braken Nausea Constipatie
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverletsel ^d	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie	
	Vaak	Spierzwakte	
	Soms		Myalgie Spierzwakte ^{a, b}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	
	Soms		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, b}

^a Bijwerkingen van graad 4 werden gemeld

^b De frequentie van elke graad was minder dan < 1%

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

^d Omvat gevallen met ALAT/ASAT $\geq 3 \times$ ULN en bilirubine $\geq 2 \times$ ULN

Tabel 4: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve pediatrische kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (n=135); alle graden

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Zuigelingen en peuters (n=43) ^a	Kinderen (n=67) ^b	Adolescenten (n=25) ^c	Pediatrische patiënten (n=135)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten-telling verlaagd (leukopenie) Trombocyten- telling verlaagd (trombocytopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten-telling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten-telling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocyten-telling verlaagd (leukopenie) Trombocyten- telling verlaagd (trombocytopenie)
	Vaak		Trombocyten- telling verlaagd (trombocytopenie)	Trombocyten- telling verlaagd (trombocytopenie)	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak			Duizeligheid	
	Vaak	Duizeligheid	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis	Paresthesie Loopstoornis	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken Diarree	Nausea Constipatie Braken Diarree	Nausea Constipatie Braken Diarree	Nausea Constipatie Braken Diarree
	Vaak		Dysgeusie		Dysgeusie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Vaak		Spierzwakte	Spierzwakte	Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd

^a Zuigelingen/peuters (28 dagen tot en met 23 maanden): 5 gevallen van bijwerking neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) van graad 4 en 2 gevallen van alkalische fosfatase in bloed verhoogd werden gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 omvatten 11 gevallen van neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), 4 gevallen van ALAT verhoogd, 3 gevallen elk van anemie en gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename), en 2 gevallen elk van alkalische fosfatase in bloed verhoogd, diarree en braken en 1 geval van ASAT verhoogd.

^b Kinderen (2 tot en met 11 jaar): 1 bijwerking van graad 4 voor leukocytentelling verlaagd werd gerapporteerd. 8 bijwerkingen van graad 3 werden gerapporteerd voor neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), 2 gevallen elk van anemie, diarree en braken, en 1 geval elk van ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, loopstoornis, gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename), paresthesie en myalgie.

^c Adolescenten (12 tot < 18 jaar): geen bijwerkingen van graad 4 werden gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 werden gerapporteerd in 1 geval elk voor ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, vermoeidheid, loopstoornis en spierzwakte.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neurologische reacties

In de totale veiligheidsdatabase (n=361) was de hoogste graad voor waargenomen neurologische bijwerkingen graad 3 of 4. Deze werd waargenomen bij 10 (3%) patiënten en omvatte loopstoornis (4 patiënten, 1%), duizeligheid (3 patiënten, < 1%) en paresthesie (3 patiënten, < 1%). De totale incidentie was 20% voor duizeligheid, 6% voor paresthesie en 5% voor loopstoornis. Neurologische reacties die leidden tot dosisaanpassing of -onderbrekingen, omvatten duizeligheid (1%), loopstoornis (< 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).

Hepatotoxiciteit

Afwijkingen in leverfunctieonderzoeken, waaronder ALAT, ASAT, AF en bilirubine zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met VITRAKVI.

In de totale veiligheidsdatabase (n=361) was de hoogste graad voor waargenomen verhoogde transaminasewaarden een graad 4 ALAT-verhoging bij 7 patiënten (2%) en graad 4-ASAT-verhoging bij 4 patiënten (1%). ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 3 kwamen voor bij respectievelijk 25 (7%) en 22 (6%) 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 35 (10%) en 32 (9%) patiënten, en ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 1 werden waargenomen bij respectievelijk 173 (48%) en 177 (49%) patiënten.

ALAT- en ASAT-verhogingen die leidden tot dosisaanpassingen of -onderbrekingen, kwamen voor bij respectievelijk 24 (7%) en 21 (6%) patiënten (zie rubriek 4.4). Twee patiënten zetten de behandeling definitief stop, waarvan 1 patiënt vanwege ALAT-verhoging van graad 3 en ASAT-verhoging van graad 3.

Bij volwassen patiënten zijn gevallen van hepatotoxiciteit met verhogingen in ALAT en/of ASAT met een ernst van graad 2, 3 of 4 en verhogingen in bilirubine ≥ 2 x ULN gemeld. In sommige gevallen werd de dosis VITRAKVI onderbroken en met een verlaagde dosis hervat, terwijl in andere gevallen de behandeling definitief werd gestaakt (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Van de 361 patiënten behandeld met VITRAKVI, waren 135 (37%) patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot < 18 jaar oud (n=13 vanaf de geboorte tot < 3 maanden, n=4 \geq 3 maanden tot < 6 maanden, n=17 \geq 6 maanden tot < 12 maanden, n=9 \geq 12 maanden tot < 2 jaar, n=31 \geq 2 jaar tot < 6 jaar, n=36 \geq 6 jaar tot < 12 jaar, n=25 \geq 12 jaar tot < 18 jaar). De meeste bijwerkingen waren van graad 1 of 2 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 69% van de patiënten in de leeftijdsgroep vanaf de geboorte tot < 3 maanden en bij 44% van de patiënten in de leeftijdsgroep van \geq 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 361 patiënten in de totale veiligheidspopulatie die VITRAKVI kregen, waren 69 (19%) patiënten 65 jaar of ouder en 22 (6%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (\geq 65 jaar) komt overeen met het profiel dat is waargenomen bij jongere patiënten. De bijwerkingen duizeligheid (30% versus 28% bij alle volwassenen), anemie (35% versus 27% bij alle volwassenen), diarree (25% versus 22% bij alle volwassenen), spierzwakte (13% versus 10% bij alle volwassenen), trombocytentelling verlaagd (12% versus 6% bij alle volwassenen), loopstoornis (9% versus 5% bij alle volwassenen) en dysgeusie (9% versus 6% 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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

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).

Farmacodynamische effecten

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 5). 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 302 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 2023 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 55 patiënten met een primaire CZS-tumor en meetbare ziekte in de uitgangssituatie behandeld in onderzoek 2 ('NAVIGATE') en in onderzoek 3 ('SCOUT'). Veertig van de 55 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 weefselmonsters voor de moleculaire testmethoden: *Next Generation Sequencing* (NGS) gebruikt bij 320 patiënten, *Polymerase Chain Reaction* (PCR) gebruikt bij 14 patiënten, fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH) gebruikt bij 18 patiënten, en andere testmethoden (Sequencing, Nanostring, Sanger sequencing of Chromosoom Microarray) gebruikt bij 5 patiënten.

Tabel 5: 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 werkzaamheidsanalyse	n
<p>Onderzoek 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase I, <i>open-label</i> dosisesescalatie 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
<p>Onderzoek 2 'NAVIGATE' NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase II, multinationaal, <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)	NSCLC (n=29) ^{b, c} Wekedelensarcoom (n=28) Schildklier (n=26) ^b Speekselklier (n=24) Colon (n=24) Primair CZS (n=19) Melanoom (n=10) ^b Borst, non-secretoir (n=9) ^b Pancreas (n=7) Borst, secretoir (n=5) Cholangiocarcinoom (n=4) GIST (n=3) ^a Maag (n=3) Prostaat (n=2) Appendix, atypische carcinoïde longkanker, botsarcoom, cervix, lever ^e , duodenum, uitwendige gehoorgang ^b , oesofagus, SCLC ^{b, d} , rectum, testikels ^b , thymus, onbekende primaire kanker, urotheel, uterus (elk n=1)	208
<p>Onderzoek 3 'SCOUT' NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase I/II, multinationaal, <i>open-label</i>, dosisesescalatie 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 vanaf de geboorte 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=49) Wekedelensarcoom (n=42) ^b Primair CZS (n=36) Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=2) Botsarcoom (n=2) Borst secretoir, cervix, lipofibromatose, melanoom, schildklier (elk n=1)	136
Totaal aantal patiënten (n)*			357

* Omvat 302 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 55 patiënten met een primaire CZS-tumor (waaronder astrocytoom, ganglioglioom, 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 werden waargenomen bij sommige patiënten bij de volgende tumortypen: long (NSCLC, SCLC), schildklier, melanoom, borst (non-secretoir), uitwendige gehoorgang, wekedelensarcoom en testikels
- ^c NSCLC: niet-kleincellige longkanker
- ^d SCLC: kleincellige longkanker
- ^e hepatocellulair carcinoom

De uitgangskennmerken voor de gepoolde 302 patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie waren de volgende: mediane leeftijd 44 jaar (spreiding 0-90 jaar); 33% < 18 jaar en 67% ≥ 18 jaar; 55% blank en 47% man; en ECOG PS 0-1 (88%), 2 (10%) of 3 (2%). Eenennegentig procent van de patiënten was al eerder behandeld voor kanker, gedefinieerd als chirurgie, radiotherapie of systemische therapie. Hiervan had 71% al eerder een systemische therapie gekregen met een mediaan van 1 voorafgaand systemisch behandelingsschema. Zesentwintig procent van alle patiënten had nog geen systemische therapie gekregen. Bij die 302 patiënten waren de meest voorkomende tumortypes wekedelensarcoom (24%), infantiel fibrosarcoom (16%), longkanker (11%), schildklierkanker (10%), speekselkliertumor (9%) en colonkanker (8%).

De uitgangskennmerken voor de 55 patiënten met primaire CZS-tumoren met een door de onderzoeker beoordeelde *NTRK*-genfusie waren als volgt: mediane leeftijd van 11 jaar (spreiding 0-79 jaar); 38 patiënten < 18 jaar en 17 patiënten ≥ 18 jaar, en 36 patiënten blank en 27 patiënten mannelijk; en ECOG PS 0-1 (47 patiënten) of 2 (5 patiënten). Tweënvijftig (95%) 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=302) en met post-hoc-toevoeging van primaire CZS-tumoren (n=55) resulterend in de gepoolde populatie (n=357), worden gegeven in tabel 6 en tabel 7.

Tabel 6: Gepoolde resultaten voor werkzaamheid bij solide tumoren inclusief en exclusief primaire CZS-tumoren

Werkzaamheidsparameter	Analyse in solide tumoren exclusief primaire CZS-tumoren (n=302) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire CZS-tumoren (n=357) ^{a, b}
Totale responspercentage (ORR, overall response rate) % (n) [95%-BI]	65% (195) [59; 70]	59% (210) [54; 64]
Complete respons (CR)	22% (65)	19% (68)
Pathologische complete respons ^c	6% (17)	5% (17)
Partiële respons (PR)	37% (113)	35% (125)
Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [spreiding]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Duur van respons (mediaan, maanden) [spreiding]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% met een duur van ≥ 12 maanden	79%	78%
% met een duur van ≥ 24 maanden	67%	65%
% met een duur van ≥ 36 maanden	55%	54%
% met een duur van ≥ 48 maanden	48%	47%

+ 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 (302 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire CZS-tumoren (55 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.

Tabel 7: Totaal responspercentage en duur van respons volgens tumortype*

Tumortype	Patiënten (n=357)	ORR ^a		DOR			Bereik (maanden)
		%	95%-BI	maanden			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Wekedelensarcoom	72	68%	56%; 79%	80%	72%	55%	0,03+; 72,7+
Primair CZS	55	27%	16%; 41%	63%	32%	32%	5,8; NE
Infantiel fibrosarcoom	49	94%	83%; 99%	81%	64%	55%	1,6+; 73,7+
Long	32	66%	47%; 81%	73%	59%	47%	1,9+; 56,2+
Schildklier	31	65%	45%; 81%	85%	63%	54%	3,7; 72,4+
Speekselklier	27	81%	62%; 94%	90%	86%	75%	5,5; 65,3+
Colon	24	46%	26%; 67%	81%	81%	40%	3,9; 45,2+
Borst	15						
Non-secretoir ^c	9	33%	7%; 70%	67%	NB	NB	7,4; 12,5+
Secretoir ^b	6	83%	36%; 100%	80%	80%	80%	11,1; 58,2+
Melanoom	11	45%	17%; 77%	50%	NB	NB	1,9+; 23,2+
Pancreas	7	14%	0%; 58%	0%	0%	0%	5,8; 5,8
Gastro-intestinale stromale tumor	5	80%	28%; 99%	75%	38%	38%	9,5; 50,4+
Botsarcoom	3	33%	1%; 91%	0%	0%	0%	9,5; 9,5
Congenitaal mesoblastisch nefroom	2	100%	16%; 100%	100%	100%	50%	32,9; 44,5
Cervix	2	50%	1%; 99%	NB	NB	NB	2,1+; 2,1+
Onbekende primaire kanker	2	100%	16%; 100%	0	0	0	5,6; 7,4
Uitwendige gehoorgang	1	100%	3%; 100%	100%	100%	NB	33,8+; 33,8+

DOR: duur van respons

NE: niet evalueerbaar

NB: niet bereikt

* er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende tumortypen: cholangiocarcinoom (n=4), maag (n=3), prostaat (n=2); appendix, lever, duodenum, lipofibromatose, oesofagus, rectum, testikels, thymus, urotheel, uterus (elk n=1)

+ 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 volgens ofwel RANO of RECIST v1.1

^b 3 met een complete respons, 2 met een partiële respons

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

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=220) was de ORR 50%. In de pediatrie subpopulatie (n=137) bedroeg de ORR 72%.

Bij 247 patiënten met brede moleculaire karakterisering vóór behandeling met larotrectinib, was de ORR 54% bij 117 patiënten met andere genomische veranderingen naast *NTRK*-genfusie en 68% bij 130 patiënten zonder andere genomische veranderingen.

Gepoolde primaire analyseset

De gepoolde primaire analyseset bestond uit 302 patiënten en omvatte geen primaire CZS-tumoren. De mediane behandelingsduur vóór ziekteprogressie bedroeg 14,4 maanden (spreiding: 0,1 tot 87,4 maanden) op basis van vergrendeling van de gegevens in juli 2023. Drieënvijftig procent van de patiënten had VITRAKVI gedurende minstens 12 maanden gekregen, 36% gedurende minstens

24 maanden en 24% gedurende minstens 36 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 43,3 maanden (spreiding: 0,0+ tot 73,7+). Naar schatting 79% [95%-BI: 72; 85] van de responsen duurde 12 maanden of langer 67% [95%-BI: 60; 74] van de responsen duurde 24 maanden of langer en 55% [95%-BI: 47; 64] van de responsen duurde 36 maanden of langer. Drieëntachtig procent (83%) [95%-BI: 79; 87] van de behandelde patiënten was één jaar na aanvang van de behandeling nog in leven, 74% [95%-BI: 68; 79] twee jaar na aanvang van de behandeling en 70% [95%-BI: 64; 75] na drie jaar, waarbij de mediane duur voor de algehele overleving nog niet bereikt was. Op het moment van de analyse was de mediane progressievrije overleving 28,1 maanden, met een progressievrije overleving van 62% [95%-BI: 56; 68] na 1 jaar, 54% [95%-BI: 48; 60] na 2 jaar en 43% [95%-BI: 37; 50] na 3 jaar. De mediane wijziging in tumorgrootte in de gepoolde primaire analyseset was een afname met 65%.

Patiënten met primaire CZS-tumoren

Op het moment van vergrendeling van de gegevens was een bevestigde respons waargenomen bij 15 van de 55 patiënten met een primaire CZS-tumor (27%); 3 van de 55 patiënten (5%) had een complete respons en 12 patiënten (22%) een partiële respons. Nog eens 24 patiënten (44%) hadden stabiele ziekte. Twaalf patiënten (22%) hadden progressieve ziekte. Op het moment van vergrendeling van de gegevens varieerde de behandelingsduur van 1,2 tot 62,9 maanden en duurde die voort bij 16 van de 55 patiënten, van wie 15 patiënten behandeling na progressie kregen.

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 8).

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

Tabel 8: 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-apen) 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

Capsuleomhulsel

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Schellak, gebleekt en ontwaxt

Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)

Titaandioxide (E 171)

Propyleenglycol (E 1520)

Dimeticon 1000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) met een kindveilige schroefdop van polypropyleen (PP) met een smeltlaslaag van polyethyleen (PE).

Elke doos bevat één fles met 56 harde capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

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: 07 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

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