

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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 'LARO 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 'LARO 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.

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

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 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).

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).

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 rifampine (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, rifampine 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 rifampine (een sterke CYP3A- en P-gp-inductor) tweemaal 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 PXR-gereguleerde enzymen

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat larotrectinib PXR-gereguleerde enzymen kan induceren (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 systemische 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 systemische 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 veiligheid van Vitrakvi werd geëvalueerd bij 125 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT'). De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie bedroeg 7,4 maanden (spreiding: 0,03 tot 40,7). De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 45 jaar (spreiding: 0,1; 80), waarbij 30% van de patiënten pediatrie patiënten betrof. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van VITRAKVI in afnemende frequentie waren vermoeidheid (32%), ALAT verhoogd (31%), duizeligheid (30%), ASAT verhoogd (29%), constipatie (29%), nausea (26%), anemie (24%), en braken (20%).

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen neutrofielentelling verlaagd (1,6%) en ALAT verhoogd ($< 1\%$). Graad 3 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen anemie, gewichtstoename, vermoeidheid, ASAT verhoogd, duizeligheid, paresthesie, nausea, myalgie en leukocytentelling verlaagd. 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, ongeacht de oorzaak, kwam voor bij 3% van de patiënten (één geval elk van ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, darmperforatie, geelzucht, dunne darmobstructie). De meeste bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten 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 (n=125)

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 Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Paresthesie	
	Vaak	Loopstoornis	Duizeligheid Paresthesie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	
	Vaak	Dysgeusie	Nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Spierzwakte	
	Vaak		Myalgie
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 Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)

^a Bijwerkingen van graad 4 werden gemeld

Tabel 3: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve pediatrische kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (n=37); alle graden

Stelsel/ orgaanklasse	Frequentie	Zuigelingen en peuters (n=14) ^a	Kinderen (n=15) ^b	Adolescenten (n=8) ^c	Pediatrische patiënten (n=37)
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)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak			Duizeligheid Paresthesie	
	Vaak		Paresthesie Loopstoornis		Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	Nausea Constipatie Braken	Nausea Braken	Nausea Constipatie Braken
	Vaak		Dysgeusie		Dysgeusie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak			Myalgie Spierzwakte	
	Vaak		Myalgie		Myalgie Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid		Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen)	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	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): één bijwerking neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) van graad 4 werd gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 omvatten twee gevallen van neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) en één geval van anemie.

^b Kinderen (2 tot en met 11 jaar): geen bijwerkingen van graad 4 werden gerapporteerd. Eén bijwerking van graad 3 elk werd gerapporteerd voor neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), paresthesie, myalgie, gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen).

^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=125) was de hoogste graad voor waargenomen neurologische reacties graad 3. Deze werd waargenomen bij drie (2%) patiënten en omvatte duizeligheid (één patiënt, < 1%) en paresthesie (twee patiënten, 1,6%). De totale incidentie was 30% voor duizeligheid, 10% voor paresthesie en 3% voor loopstoornis. Neurologische reacties die leidden tot dosisaanpassing omvatten duizeligheid (2%). Geen van deze bijwerkingen leidde tot stopzetting van de behandeling. In alle gevallen 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=125) was de hoogste graad voor waargenomen verhoogde transaminasewaarden een graad 4 ALAT verhoging bij 1 patiënt (< 1%). Graad 3 ALAT en ASAT verhogingen bij respectievelijk 3 (2%) en 2 (2%) patiënten. De meeste graad 3 verhogingen waren tijdelijk van aard, kwamen voor in de eerste of tweede maand van de behandeling en verbeterden tot graad 1 tegen maand 3-4. Graad 2 ALAT en ASAT verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 9 (7%) en 6 (5%) patiënten, en graad 1 ALAT en ASAT verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 26 (21%) en 28 (22%) patiënten.

ALAT en ASAT verhogingen die leidden tot dosisaanpassingen kwamen voor bij respectievelijk 7 (6%) en 6 (5%) patiënten (zie rubriek 4.4). Geen patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege graad 3-4 ALAT en ASAT verhogingen.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Van de 125 patiënten behandeld met VITRAKVI, waren er 37 (30%) patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot 18 jaar oud. Van deze 37 patiënten was 38% 28 dagen tot < 2 jaar oud (n=14), 41% 2 jaar tot < 12 jaar oud (n=15) en 22% 12 jaar tot < 18 jaar oud (n=8). Het veiligheidsprofiel bij de pediatrische patiënten (< 18 jaar) stemde overeen qua type gemelde bijwerkingen die werden waargenomen bij de volwassen populatie. De meeste bijwerkingen waren in ernst van graad 1 of 2 (zie tabel 3) en verdwenen zonder dosisaanpassing of stopzetting van VITRAKVI. De bijwerkingen braken (35% versus 14% bij volwassenen), leukocytentelling verlaagd (22% versus 9% bij volwassenen), neutrofielentelling verlaagd (30% versus 7% bij volwassenen), alkalische fosfatase in bloed verhoogd (14% versus 2% bij volwassenen) en transaminasen verhoogd (ALAT 41% versus 27% bij volwassenen en ASAT 35% versus 26% bij volwassenen) kwamen vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen.

Ouderen

Van de 125 patiënten in de totale veiligheidspopulatie die VITRAKVI kregen, waren 28 (22%) patiënten 65 jaar of ouder en 8 (6%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) komt overeen met het profiel dat is waargenomen bij jongere patiënten (< 65 jaar). De bijwerkingen loopstoornis (17% versus 3% bij een leeftijd jonger dan 65 jaar) en alkalische fosfatase in bloed verhoogd (4% versus 2% bij een leeftijd jonger dan 65 jaar) 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

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: L01XE53.

Werkingsmechanisme

Larotrectinib is een adenosinetrifosfaat (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 liepen nog op het moment van goedkeuring.

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 93 patiënten met *TRK*-fusie-positieve kanker uit alle drie de onderzoeken, die een meetbare ziekte hadden volgens RECIST v1.1, een niet-CZS primaire tumor, en die ten minste één dosis van 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 duur van respons (DOR, *duration of response*), zoals vastgelegd door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*).

Bovendien werden 9 patiënten met een primaire CZS-tumor en meetbare ziekte in de uitgangssituatie behandeld in onderzoek 2 ('NAVIGATE') en in onderzoek 3 ('SCOUT'). Alle 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 98 patiënten, *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) gebruikt bij 1 patiënt, en fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH) gebruikt bij 6 patiënten, zoals routinematig uitgevoerd in gecertificeerde laboratoria.

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
<p>Onderzoek 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Speekselklier (n=3) GIST (n=2) ^a NSCLC (n=1) ^c Wekedelensarcoom (n=1) Schildklier (n=1)	8
<p>Onderzoek 2 ‘NAVIGATE’ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Speekselklier (n=14) Schildklier (n=9) ^b Wekedelensarcoom (n=9) Colorectaal (n=6) Melanoom (n=6) NSCLC (n=5) ^{b, c} Primair CZS (n=4) GIST (n=2) ^a Gal (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Appendix (n=1) Borst (n=1) Botsarcoom (n=1) Pancreas (n=1)	62
<p>Onderzoek 3 ‘SCOUT’ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Infantiel fibrosarcoom (n=13) Wekedelensarcoom (n=11) Primair CZS (n=5) Botsarcoom (n=1) Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=1) Melanoom (n=1)	32
Totaal aantal patiënten (n)*			102

* Omvat 93 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 9 patiënten met een primaire CZS-tumor (waaronder glioom, glioblastoom en astrocytoom) met tumorresponsbeoordeling door de onderzoeker

^a GIST: gastro-intestinale stromale tumor

^b Hersenmetastasen waargenomen bij één schildklierpatiënt, één patiënt met NSCLC en één patiënt met SCLC

^c NSCLC: niet-kleincellige longkanker

^d SCLC: kleincellige longkanker

De uitgangskennmerken voor de gepoolde 93 patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie waren de volgende: mediane leeftijd 41 jaar (spreiding 0,1-78 jaar); 30% < 18 jaar en 70% ≥ 18 jaar; 70% blank en 53% man; en ECOG PS 0-1 (89%) of 2 (11%). Zevenennegentig procent van de patiënten was al eerder behandeld voor kanker, gedefinieerd als chirurgie, radiotherapie of systemische therapie. Hiervan had 77% al eerder een systemische therapie gekregen met een mediaan van 1 voorafgaand systemisch behandelingschema. Drieëntwintig procent van alle patiënten had nog geen systemische therapie gekregen. De meest voorkomende tumortypes waren wekedelensarcoom

(23%), speekselkliertumor (18%), infantiel fibrosaroom (14%), schildklierkanker (11%), longkanker en melanoom (8% voor elk), en colonkanker (6%).

De uitgangskkenmerken voor de 9 patiënten met primaire CZS-tumoren met een door de onderzoeker beoordeelde *NTRK*-genfusie waren als volgt: mediane leeftijd van 12 jaar (spreiding 2-79 jaar); 6 patiënten < 18 jaar en 3 patiënten ≥ 18 jaar, en 8 patiënten blank en 5 patiënten mannelijk; en ECOG PS 0-1 (8 patiënten) of 2 (1 patiënt). Alle 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=93) en met post-hoc-toevoeging van primaire CZS-tumoren (n=9) resulterend in de gepoolde populatie (n=102), 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=93) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire CZS-tumoren (n=102) ^{a, b}
Totale responspercentage (ORR, overall response rate) % (n) [95%-BI]	72% (67) [62; 81]	67% (68) [57; 76]
Complete respons (CR)	16% (15)	15% (15)
Chirurgische complete respons ^c	1% (1)	1% (1)
Partiële respons (PR)	55% (51)	51% (52)
Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [spreiding]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Duur van respons (mediaan, maanden) [spreiding]	NB [1,6+; 38,7+]	NB [1,6+; 38,7+]
% met een duur van ≥ 6 maanden	88%	88%
% met een duur van ≥ 12 maanden	75%	75%

NB: niet bereikt

+ 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 (93 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire CZS-tumoren (9 patiënten).

^c Pediatric patiënt (6 maanden oud bij de opname) met lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar infantiel fibrosaroom met complete chirurgische respons.

Tabel 6: Totaal responspercentage en duur van response volgens tumortype

Tumortype	Patiënten (n=102)	ORR		DOR	
		%	95%-BI	≥ 12 maanden	Bereik (maanden)
Wekedelensarcoom ^a	21	81%	58%; 95%	78%	1,9+; 38,7+
Speekselklier ^a	17	88%	64%; 99%	91%	3,7+; 33,7+
Infantiel fibrosarcoom ^a	13	92%	64%; 100%	60%	1,6+; 17,3+
Schildklier ^a	10	70%	35%; 93%	86%	3,7; 29,8+
Primair CZS ^b	9	11%	0%, 48%	NB	2,0+
Long ^a	7	71%	29%; 96%	75%	7,4+; 25,8+
Melanoom ^a	7	43%	10%; 82%	50%	1,9+; 23,2+
Colon ^a	6	33%	4%; 78%	NB	5,6; 9,2+
Gastro-intestinale stromale tumor ^a	4	100%	40%; 100%	67%	7,4+; 20,0+
Botsarcoom ^a	2	50%	1%; 99%	0%	9,5
Cholangio- carcinoom ^a	2	SZ, NE	NVT	NVT	NVT
Congenitaal mesoblastisch nefroom ^a	1	100%	3%; 100%	NB	9,8+
Appendix ^a	1	SZ	NVT	NVT	NVT
Borst ^{a, c}	1	PZ	NVT	NVT	NVT
Pancreas ^a	1	SZ	NVT	NVT	NVT

DOR: duur van respons

NVT: niet van toepassing vanwege kleine aantallen of geen respons

NE: niet evalueerbaar

NB: niet bereikt

PZ: progressieve ziekte

SZ: stabiele ziekte

+ duidt aan dat de respons nog steeds aanhoudt

^a analyse door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*) volgens RECIST v1.1

^b patiënten met een primaire CZS-tumor werden geëvalueerd door een beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1

^c non-secretoir

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=65) was de ORR 68%. In de pediatrie subpopulatie (n=28) bedroeg de ORR 82%.

Bij 85 patiënten met brede moleculaire karakterisering vóór behandeling met larotrectinib, was de ORR 58% bij 48 patiënten met andere genomische veranderingen naast *NTRK*-genfusie en 84% bij 37 patiënten zonder andere genomische veranderingen.

Gepoolde primaire analyseset

De gepoolde primaire analyseset bestond uit 93 patiënten en omvatte geen primaire CZS-tumoren. De mediane behandelingsduur bedroeg 12,1 maanden (spreiding: 0,66 tot 40,7 maanden) op basis van vergrendeling van de gegevens in juli 2018. Tweeënvijftig procent van de patiënten had VITRAKVI gedurende minstens 12 maanden gekregen en 30% gedurende minstens 18 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 niet bereikt, had 75% van de patiënten een respons die nog steeds voortduurde, waarbij 88% van de responsen werd geschat op een duur van 6 maanden of langer en 75% van de responsen op een duur van 12 maanden of langer. Achtentachtig procent (88%) [95%-BI: 81; 95] van de behandelde patiënten was één jaar na aanvang van de behandeling nog in leven. Op het moment van de analyse was de mediane progressievrije overleving nog niet bereikt.

De mediane wijziging in tumorgrootte in de gepoolde primaire analyseset was een afname met 66%.

Patiënten met primaire CZS-tumoren

Op het moment van vergrendeling van de gegevens was de respons van 8 van de 9 opgenomen patiënten met een primaire CZS-tumor evalueerbaar voor een beoordeling door de onderzoeker. Een partiële respons werd waargenomen bij 1 patiënt. Op het moment van vergrendeling van de gegevens varieerde de behandelingsduur van 2,8 tot 9,2 maanden en duurde die voort bij 6 van de 9 patiënten.

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

De gemiddelde volumeverdeling 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, wat duidt op een matige distributie in weefsels vanuit het plasma. 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 (1 maand tot < 3 maanden oud) bij de aanbevolen dosis van 100 mg/m² met een maximum van tweemaal daags 100 mg was 3 maal hoger dan bij volwassenen (> 18 jaar oud) die de dosis van tweemaal daags 100 mg kregen. In de aanbevolen dosis was de C_{max} bij pediatrische patiënten (≥ 3 maanden tot < 12 jaar oud) hoger dan bij volwassenen, maar de AUC was vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij pediatriche patiënten ouder dan 12 jaar zal de aanbevolen dosis waarschijnlijk een soortgelijke C_{max} en AUC geven als waargenomen bij volwassenen.

Gegevens over de blootstelling bij kleine kinderen (1 maand tot < 6 jaar oud) bij de aanbevolen dosering zijn beperkt (n = 33).

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 bij 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, stijging van het 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

Capsuleomhulsel

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Schellak

Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)

Titaandioxide (E 171)

Propyleenglycol (E 1520)

Dimeticon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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 dop 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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ 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, 1,6 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.

Vergeeten 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

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. Mengten 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 middel 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.

Parahydroxybenzoesuur: 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 rifampine (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, rifampine 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 rifampine (een sterke CYP3A- en P-gp-inductor) tweemaal 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 PXR-gereguleerde enzymen

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat larotrectinib PXR-gereguleerde enzymen kan induceren (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 systemische 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 systemische 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 veiligheid van Vitrakvi werd geëvalueerd bij 125 patiënten met TRK-fusie-positieve kanker in één van drie klinische onderzoeken, onderzoeken 1, 2 ('NAVIGATE') en 3 ('SCOUT'). De mediane behandelingsduur voor de totale veiligheidspopulatie bedroeg 7,4 maanden (spreiding: 0,03 tot 40,7). De kenmerken van de veiligheidspopulatie omvatten patiënten met een mediane leeftijd van 45 jaar (spreiding: 0,1; 80), waarbij 30% van de patiënten pediatrische patiënten betrof. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van VITRAKVI in afnemende frequentie waren vermoeidheid (32%), ALAT verhoogd (31%), duizeligheid (30%), ASAT verhoogd (29%), constipatie (29%), nausea (26%), anemie (24%), en braken (20%).

De meeste bijwerkingen waren graad 1 of 2. Graad 4 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen neutrofielentelling verlaagd (1,6%) en ALAT verhoogd ($< 1\%$). Graad 3 was de hoogste graad die is gemeld voor de bijwerkingen anemie, gewichtstoename, vermoeidheid, ASAT verhoogd, duizeligheid, paresthesie, nausea, myalgie en leukocytentelling verlaagd. 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, ongeacht de oorzaak, kwam voor bij 3% van de patiënten (één geval elk van ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, darmperforatie, geelzucht dunne darmobstructie). De meeste bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, kwamen voor in de eerste drie maanden van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse.

De frequentiecategorieën 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 frequentiecategorie 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 (n=125)

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 Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Paresthesie	
	Vaak	Loopstoornis	Duizeligheid Paresthesie
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	
	Vaak	Dysgeusie	Nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Spierzwakte	
	Vaak		Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	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 Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)

^a Bijwerkingen van graad 4 werden gemeld

Tabel 3: Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie-positieve pediatrische kankerpatiënten die werden behandeld met VITRAKVI in de aanbevolen dosis (n=37); alle graden

Stelsel/ orgaanklasse	Frequentie	Zuigelingen en peuters (n=14) ^a	Kinderen (n=15) ^b	Adolescenten (n=8) ^c	Pediatrische patiënten (n=37)
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)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak			Duizeligheid Paresthesie	
	Vaak		Paresthesie Loopstoornis		Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	Nausea Constipatie Braken	Nausea Braken	Nausea Constipatie Braken
	Vaak		Dysgeusie		Dysgeusie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak			Myalgie Spierzwakte	
	Vaak		Myalgie		Myalgie Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid		Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen)	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	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): één bijwerking neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) van graad 4 werd gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 omvatten twee gevallen van neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) en één geval van anemie.

^b Kinderen (2 tot en met 11 jaar): geen bijwerkingen van graad 4 werden gerapporteerd. Eén bijwerking van graad 3 elk werd gerapporteerd voor neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), paresthesie, myalgie, gewichtsstijging (abnormale gewichtstoenamen).

^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=125) was de hoogste graad voor waargenomen neurologische reacties graad 3. Deze werd waargenomen bij drie (2%) patiënten en omvatte duizeligheid (één patiënt, <1%) en paresthesie (twee patiënten, 1,6%). De totale incidentie was 30% voor duizeligheid, 10% voor paresthesie en 3% voor loopstoornis. Neurologische reacties die leidden tot dosisaanpassing omvatten duizeligheid (2%). Geen van deze bijwerkingen leidde tot stopzetting van de behandeling. In alle gevallen 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=125) was de hoogste graad voor waargenomen verhoogde transaminasewaarden een graad 4 ALAT verhoging bij 1 patiënt (< 1%). Graad 3 ALAT en ASAT verhogingen bij respectievelijk 3 (2%) en 2 (2%) patiënten. De meeste graad 3 verhogingen waren tijdelijk van aard, kwamen voor in de eerste of tweede maand van de behandeling en verbeterden tot graad 1 tegen maand 3-4. Graad 2 ALAT en ASAT verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 9 (7%) en 6 (5%) patiënten, en graad 1 ALAT en ASAT verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 26 (21%) en 28 (22%) patiënten.

ALAT en ASAT verhogingen die leidden tot dosisaanpassingen kwamen voor bij respectievelijk 7 (6%) en 6 (5%) patiënten (zie rubriek 4.4). Geen patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege graad 3-4 ALAT en ASAT verhogingen.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Van de 125 patiënten behandeld met VITRAKVI, waren er 37 (30%) patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot 18 jaar oud. Van deze 37 patiënten was 38% 28 dagen tot < 2 jaar oud (n=14), 41% 2 jaar tot < 12 jaar oud (n=15) en 22% 12 jaar tot < 18 jaar oud (n=8). Het veiligheidsprofiel bij de pediatrische patiënten (< 18 jaar) stemde overeen qua type gemelde bijwerkingen die werden waargenomen bij de volwassen populatie. De meeste bijwerkingen waren in ernst van graad 1 of 2 (zie tabel 3) en verdwenen zonder dosisaanpassing of stopzetting van VITRAKVI. De bijwerkingen braken (35% versus 14% bij volwassenen), leukocytentelling verlaagd (22% versus 9% bij volwassenen), neutrofielentelling verlaagd (30% versus 7% bij volwassenen), alkalische fosfatase in bloed verhoogd (14% versus 2% bij volwassenen) en transaminasen verhoogd (ALAT 41% versus 27% bij volwassenen en ASAT 35% versus 26% bij volwassenen) kwamen vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen.

Ouderen

Van de 125 patiënten in de totale veiligheidspopulatie die VITRAKVI kregen, waren 28 (22%) patiënten 65 jaar of ouder en 8 (6%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) komt overeen met het profiel dat is waargenomen bij jongere patiënten (< 65 jaar). De bijwerkingen loopstoornis (17% versus 3% bij een leeftijd jonger dan 65 jaar) en alkalische fosfatase in bloed verhoogd (4% versus 2% bij een leeftijd jonger dan 65 jaar) 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

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: L01XE53.

Werkingsmechanisme

Larotrectinib is een adenosinetrifosfaat (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 liepen nog op het moment van goedkeuring.

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 93 patiënten met *TRK*-fusie-positieve kanker uit alle drie de onderzoeken, die een meetbare ziekte hadden volgens RECIST v1.1, een niet-CZS primaire tumor, en die ten minste één dosis van 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 duur van respons (DOR, *duration of response*), zoals vastgelegd door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*).

Bovendien werden 9 patiënten met een primaire CZS-tumor en meetbare ziekte in de uitgangssituatie behandeld in onderzoek 2 ('NAVIGATE') en in onderzoek 3 ('SCOUT'). Alle 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 98 patiënten, *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) gebruikt bij 1 patiënt, en fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH) gebruikt bij 6 patiënten, zoals routinematig uitgevoerd in gecertificeerde laboratoria.

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 werkzaamheidsanalyse	n
<p>Onderzoek 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Speekselklier (n=3) GIST (n=2) ^a NSCLC (n=1) ^c Wekedelensarcoom (n=1) Schildklier (n=1)	8
<p>Onderzoek 2 ‘NAVIGATE’ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Speekselklier (n=14) Schildklier (n=9) ^b Wekedelensarcoom (n=9) Colorectaal (n=6) Melanoom (n=6) NSCLC (n=5) ^{b, c} Primair CZS (n=4) GIST (n=2) ^a Gal (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Appendix (n=1) Borst (n=1) Botsarcoom (n=1) Pancreas (n=1)	62
<p>Onderzoek 3 ‘SCOUT’ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 20 mg/ml drank)	Infantiel fibrosarcoom (n=13) Wekedelensarcoom (n=11) Primair CZS (n=5) Botsarcoom (n=1) Congenitaal mesoblastisch nefroom (n=1) Melanoom (n=1)	32
Totaal aantal patiënten (n)*			102

* Omvat 93 patiënten met tumorresponsbeoordeling door IRC en 9 patiënten met een primaire CZS-tumor (waaronder glioom, glioblastoom en astrocytoma) met tumorresponsbeoordeling door de onderzoeker

^a GIST: gastro-intestinale stromale tumor

^b Hersenmetastasen waargenomen bij één schildklierpatiënt, één patiënt met NSCLC en één patiënt met SCLC

^c NSCLC: niet-kleincellige longkanker

^d SCLC: kleincellige longkanker

De uitgangskennmerken voor de gepoolde 93 patiënten met solide tumoren met een *NTRK*-genfusie waren de volgende: mediane leeftijd 41 jaar (spreiding 0,1-78 jaar); 30% < 18 jaar en 70% ≥ 18 jaar; 70% blank en 53% man; en ECOG PS 0-1 (89%) of 2 (11%). Zevenennegentig procent van de patiënten was al eerder behandeld voor kanker, gedefinieerd als chirurgie, radiotherapie of systemische therapie. Hiervan had 77% al eerder een systemische therapie gekregen met een mediaan van 1 voorafgaand systemisch behandelingschema. Drieëntwintig procent van alle patiënten had nog geen systemische therapie gekregen. De meest voorkomende tumortypes waren wekedelensarcoom

(23%), speekselkliertumor (18%), infantiel fibrosaroom (14%), schildklierkanker (11%), longkanker en melanoom (8% voor elk), en colonkanker (6%).

De uitgangskkenmerken voor de 9 patiënten met primaire CZS-tumoren met een door de onderzoeker beoordeelde *NTRK*-genfusie waren als volgt: mediane leeftijd van 12 jaar (spreiding 2-79 jaar); 6 patiënten < 18 jaar en 3 patiënten ≥ 18 jaar, en 8 patiënten blank en 5 patiënten mannelijk; en ECOG PS 0-1 (8 patiënten) of 2 (1 patiënt). Alle 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 = 93) en met post-hoc-toevoeging van primaire CZS-tumoren (n = 9) resulterend in de gepoolde populatie (n = 102), 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=93) ^a	Analyse in solide tumoren inclusief primaire CZS-tumoren (n=102) ^{a, b}
Totale responspercentage (ORR, overall response rate) % (n) [95%-BI]	72% (67) [62; 81]	67% (68) [57; 76]
Complete respons (CR)	16% (15)	15% (15)
Chirurgische complete respons ^c	1% (1)	1% (1)
Partiële respons (PR)	55% (51)	51% (52)
Tijd tot eerste respons (mediaan, maanden) [spreiding]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Duur van respons (mediaan, maanden) [spreiding] % met een duur van ≥ 6 maanden % met een duur van ≥ 12 maanden	NB [1,6+; 38,7+] 88% 75%	NB [1,6+; 38,7+] 88% 75%

NB: niet bereikt

+ 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 (93 patiënten).

^b Beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1 voor primaire CZS-tumoren (9 patiënten).

^c Pediatrische patiënt (6 maanden oud bij de opname) met lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar infantiel fibrosaroom met complete chirurgische respons.

Tabel 6: Totaal responspercentage en duur van response volgens tumortype

Tumortype	Patiënten (n=102)	ORR		DOR	
		%	95%-BI	≥ 12 maanden	Bereik (maanden)
Wekedelensarcoom ^a	21	81%	58%; 95%	78%	1,9+; 38,7+
Speekselklier ^a	17	88%	64%; 99%	91%	3,7+; 33,7+
Infantiel fibrosarcoom ^a	13	92%	64%; 100%	60%	1,6+; 17,3+
Schildklier ^a	10	70%	35%; 93%	86%	3,7; 29,8+
Primair CZS ^b	9	11%	0%, 48%	NB	2,0+
Long ^a	7	71%	29%; 96%	75%	7,4+; 25,8+
Melanoom ^a	7	43%	10%; 82%	50%	1,9+; 23,2+
Colon ^a	6	33%	4%; 78%	NB	5,6; 9,2+
Gastro-intestinale stromale tumor ^a	4	100%	40%; 100%	67%	7,4+; 20,0+
Botsarcoom ^a	2	50%	1%; 99%	0%	9,5
Cholangio- carcinoom ^a	2	SZ, NE	NVT	NVT	NVT
Congenitaal mesoblastisch nefroom ^a	1	100%	3%; 100%	NB	9,8+
Appendix ^a	1	SZ	NVT	NVT	NVT
Borst ^{a, c}	1	PZ	NVT	NVT	NVT
Pancreas ^a	1	SZ	NVT	NVT	NVT

DOR: duur van respons

NVT: niet van toepassing vanwege kleine aantallen of geen respons

NE: niet evalueerbaar

NB: niet bereikt

PZ: progressieve ziekte

SZ: stabiele ziekte

+ duidt aan dat de respons nog steeds aanhoudt

^a analyse door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*) volgens RECIST v1.1

^b patiënten met een primaire CZS-tumor werden geëvalueerd door een beoordeling door de onderzoeker met gebruik van criteria volgens ofwel RANO of RECIST v1.1

^c non-secretoir

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=65) was de ORR 68%. In de pediatrie subpopulatie (n=28) bedroeg de ORR 82%.

Bij 85 patiënten met brede moleculaire karakterisering vóór behandeling met larotrectinib, was de ORR 58% bij 48 patiënten met andere genomische veranderingen naast *NTRK*-genfusie en 84% bij 37 patiënten zonder andere genomische veranderingen.

Gepoolde primaire analyseset

De gepoolde primaire analyseset bestond uit 93 patiënten en omvatte geen primaire CZS-tumoren. De mediane behandelingsduur bedroeg 12,1 maanden (spreiding: 0,66 tot 40,7 maanden) op basis van vergrendeling van de gegevens in juli 2018. Tweeënvijftig procent van de patiënten had VITRAKVI gedurende minstens 12 maanden gekregen en 30% gedurende minstens 18 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 niet bereikt, had 75% van de patiënten een respons die nog steeds voortduurde, waarbij 88% van de responsen werd geschat op een duur van 6 maanden of langer en 75% van de responsen op een duur van 12 maanden of langer. Achtentachtig procent (88%) [95%-BI: 81; 95] van de behandelde patiënten was één jaar na aanvang van de behandeling nog in leven. Op het moment van de analyse was de mediane progressievrije overleving nog niet bereikt.

De mediane wijziging in tumorgrootte in de gepoolde primaire analyseset was een afname met 66%.

Patiënten met primaire CZS-tumoren

Op het moment van vergrendeling van de gegevens was de respons van 8 van de 9 opgenomen patiënten met een primaire CZS-tumor evalueerbaar voor een beoordeling door de onderzoeker. Een partiële respons werd waargenomen bij 1 patiënt. Op het moment van vergrendeling van de gegevens varieerde de behandelingsduur van 2,8 tot 9,2 maanden en duurde die voort bij 6 van de 9 patiënten.

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

De gemiddelde volumeverdeling 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, wat duidt op een matige distributie in weefsels vanuit het plasma. 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 (1 maand tot < 3 maanden oud) bij de aanbevolen dosis van 100 mg/m² met een maximum van tweemaal daags 100 mg was 3 maal hoger dan bij volwassenen (> 18 jaar oud) die de dosis van tweemaal daags 100 mg kregen. In de aanbevolen dosis was de C_{max} bij pediatrische patiënten (≥ 3 maanden tot < 12 jaar oud) hoger dan bij volwassenen, maar de AUC was vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij pediatriche patiënten ouder dan 12 jaar zal de aanbevolen dosis waarschijnlijk een soortgelijke C_{max} en AUC geven als waargenomen bij volwassenen.

Gegevens over de blootstelling bij kleine kinderen (1 maand tot < 6 jaar oud) bij de aanbevolen dosering zijn beperkt (n = 33).

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 bij 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, stijging van het 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

Gezuiverd water
Sucrose
Hydroxypropylbetadex
Glycerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Natriumcitraat (E 331)
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339)
Citraenzuur (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 dop 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 (28 mm diameter) 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 is ingebracht.
- Neem de doseerspuit voor orale toediening vast en zorg dat de zuigerstang 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 zuigerstang omlaag te trekken en de zuigerstang vervolgens omhoog te duwen om eventuele bellen te verwijderen.
- Trek de zuigerstang omlaag tot aan de schaalmarkering die overeenkomt met de voorgeschreven hoeveelheid in ml.
- Draai de fles weer rechtop en verwijder de doseerspuit voor orale toediening uit de flesadapter.
- Duw de zuigerstang 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 7.
- De toediening van voeding dient te worden gestopt en de sonde te worden doorgespoeld met minimaal 10 ml water. **OPMERKING:** zie uitzonderingen voor pasgeborenen en patiënten met vochtrestricties in het sub-punt direct hieronder.
- Er dient een geschikte spuit te worden gebruikt om VITRAKVI in de neus-maagsonde toe te dienen.
De sonde dient nogmaals met minimaal 10 ml water te worden doorgespoeld om te verzekeren dat VITRAKVI is afgegeven en om de sonde te reinigen.
Bij pasgeborenen en kinderen met vochtrestricties kan een minimaal doorspoelvolume van 0,5 ml tot 1 ml, of doorspoelen met lucht, nodig zijn om VITRAKVI af te geven.
- Start de toediening van voeding weer.

Tabel 7: 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
Kinderen	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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de histologie-onafhankelijke werkzaamheid van larotrectinib verder te bevestigen en de primaire en secundaire resistentiemechanismen te onderzoeken, moet de vergunninghouder een gepoolde analyse indienen voor de toegenomen steekproefgrootte, inclusief het eindrapport van studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 juni 2024
Om de lange termijn toxiciteit en ontwikkelingseffecten van larotrectinib bij pediatrische patiënten verder te onderzoeken, met bijzondere aandacht voor neurologische ontwikkeling inclusief cognitieve functie, dient de vergunninghouder het eindrapport van studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) in te dienen, inclusief 5 jaar follow-up gegevens.	31 maart 2027
Om de juiste aanbevolen dosis bij pediatrische patiënten verder te bevestigen, moet de vergunninghouder een bijgewerkt pop PK-model indienen op basis van aanvullende PK-monstername bij patiënten van 1 maand tot 6 jaar afkomstig van studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 september 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 25 mg harde capsules
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 25 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
In zijn geheel doorslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VITRAKVI 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 25 mg harde capsules
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 25 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

In zijn geheel doorslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 100 mg harde capsules
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 100 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
In zijn geheel doorslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VITRAKVI 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 100 mg harde capsules
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 100 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

In zijn geheel doorslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 20 mg/ml drank
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 20 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: sucrose, E 420, E 1520, E 218. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 ml drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening binnen 30 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VITRAKVI 20 mg/ml drank
larotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat larotrectinibsulfaat, overeenkomend met 20 mg larotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: sucrose, E 420, E 1520, E 218. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 ml drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening binnen 30 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

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

EU/1/19/1385/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

VITRAKVI 25 mg harde capsules VITRAKVI 100 mg harde capsules larotrectinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Deze bijsluiter is zo opgesteld alsof de persoon die het geneesmiddel inneemt, hem leest. Als u dit geneesmiddel aan uw kind geeft, vervang dan in de gehele bijsluiter ‘u’ door ‘uw kind’.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VITRAKVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VITRAKVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Waarvoor wordt VITRAKVI gebruikt?

VITRAKVI bevat de werkzame stof larotrectinib.

Het wordt gebruikt bij volwassenen, bij jongeren tot 18 jaar en bij kinderen voor de behandeling van solide tumoren (kanker) in verschillende delen van het lichaam en die veroorzaakt worden door een verandering in het *NTRK*-gen (neurotrofe tyrosinereceptorkinase-gen).

VITRAKVI wordt uitsluitend gebruikt wanneer

- deze tumoren gevorderd zijn of naar andere delen van het lichaam uitgezaaid zijn, of als een chirurgische ingreep voor verwijdering van de kanker waarschijnlijk ernstige complicaties zal veroorzaken **en**
- er geen bevredigende behandelopties zijn.

Voordat u VITRAKVI krijgt, zal uw arts een test doen om te controleren of u de verandering in het *NTRK*-gen heeft.

Hoe werkt dit middel?

Bij patiënten bij wie de kanker veroorzaakt is door een veranderd *NTRK*-gen, zorgt de verandering in dit gen dat het lichaam een afwijkend eiwit aanmaakt dat ‘TRK-fusie-eiwit’ wordt genoemd. Het TRK-fusie-eiwit kan leiden tot een ongecontroleerde celgroei en kanker. VITRAKVI blokkeert de werking van de TRK-fusie-eiwitten en kan de groei van de kanker zo vertragen of stoppen. Mogelijk helpt het ook de tumor te doen slinken.

Heeft u vragen over hoe VITRAKVI werkt of waarom het aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Tests en controles

VITRAKVI kan leiden tot een verhoogde hoeveelheid van de leverenzymen ALAT en ASAT in uw bloed. Vóór en tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoeken uitvoeren om het gehalte van ALAT en ASAT te controleren en om na te gaan hoe goed uw lever werkt.

Neem u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VITRAKVI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. De reden hiervoor is dat sommige geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de manier waarop VITRAKVI werkt, of dat VITRAKVI invloed kan hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het met name uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmel- of bacteriële infecties te behandelen, zoals itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, troleandomycine
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het syndroom van Cushing te behandelen, ketoconazol genoemd.
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een HIV-infectie te behandelen, zoals atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutine, efavirenz
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen, nefazodon genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie te behandelen, zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital
- een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen, sint-janskruid genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose te behandelen, rifampicine genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor krachtige pijnverlichting, alfentanil genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen na een orgaantransplantatie, zoals ciclosporine, sirolimus, tacrolimus
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen, kinidine genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om migraine te behandelen, zoals dihydro-ergotamine, ergotamine
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om langdurige pijn te behandelen, fentanyl genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om onvrijwillige bewegingen of geluiden te beheersen, pimozide genoemd
- een geneesmiddel om u te helpen bij het stoppen met roken, bupropion genoemd
- geneesmiddelen voor het verlagen van de bloedsuikerspiegel, zoals repaglinide en tolbutamide
- een geneesmiddel dat bloedstolsels voorkomt, warfarine genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid zuur in de maag te verminderen, omeprazol genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk onder controle te houden, valsartan genoemd
- een groep medicijnen die wordt gebruikt om cholesterol te verlagen, statines genoemd
- hormonale geneesmiddelen die worden gebruikt voor anticonceptie, zie rubriek 'anticonceptie – voor mannen en vrouwen'.

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit/pompelmoes en drink geen grapefruitsap/pompelmoessap tijdens het gebruik van VITRAKVI. Hierdoor kan de hoeveelheid VITRAKVI in uw lichaam toenemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U moet VITRAKVI niet gebruiken gedurende zwangerschap, aangezien het effect van VITRAKVI op het ongeboren kind niet bekend is.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van dit geneesmiddel en gedurende 3 dagen na de laatste dosis. De reden hiervoor is dat het niet bekend is of VITRAKVI in de moedermelk terecht komt.

Anticonceptie - voor mannen en vrouwen

U moet voorkomen zwanger te worden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Als u zwanger kunt worden, dient uw arts een zwangerschapstest te doen voordat u start met de behandeling.

U moet doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens het gebruik van VITRAKVI en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis, als

- u zwanger kunt worden. Als u hormonale anticonceptiva gebruikt, moet u ook een barrièremethode gebruiken, zoals een condoom.
- u geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden.

Vraag uw arts om informatie over de anticonceptiemethode die voor u de beste is.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

VITRAKVI kan u een duizelig of vermoeid gevoel geven. Als dit het geval is, mag u geen voertuig besturen, niet fietsen en geen werktuigen of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen (vanaf 18 jaar)

- De aanbevolen dosering van VITRAKVI is 100 mg (1 capsule van 100 mg of 4 capsules van 25 mg), tweemaal per dag.
- Uw arts zal uw dosis beoordelen en die wijzigen als dat nodig is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- De arts van uw kind zal de juiste dosis voor uw kind bepalen op basis van zijn/haar lengte en gewicht.
- De maximale aanbevolen dosis is 100 mg (1 capsule van 100 mg of 4 capsules van 25 mg), twee keer per dag.
- De arts van uw kind zal de dosis beoordelen en die wijzigen als dat nodig is.

Er is een drank van dit middel verkrijgbaar voor patiënten die de capsules niet kunnen doorslikken.

Hoe moet dit middel worden ingenomen?

- VITRAKVI kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Eet geen grapefruit/pompelmoes en drink geen grapefruitsap/pompelmoessap tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- Slik de VITRAKVI capsules in hun geheel door met een glas water. U mag de capsule niet openen of platdrukken en er niet op kauwen, want deze heeft een zeer bittere smaak.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen of als u moet braken na inname van dit geneesmiddel. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop de inname van dit geneesmiddel niet zonder eerst met uw arts te hebben gesproken. Het is belangrijk dat u VITRAKVI inneemt gedurende de periode die uw arts u heeft meegedeeld.

Als u het geneesmiddel niet kunt innemen zoals uw arts heeft voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet **onmiddellijk contact opnemen met uw arts** als u een van de volgende **ernstige bijwerkingen** heeft:

- een duizelig gevoel, tintelingen, gevoelloosheid, of een branderig gevoel in uw handen en voeten (zeer vaak voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), problemen met normaal lopen (vaak voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers). Dit kunnen verschijnselen zijn van **problemen met het zenuwstelsel**.

Het is mogelijk dat uw arts beslist de dosis te verlagen, of de behandeling te onderbreken of te stoppen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- u kunt bleek zijn en uw hart voelen pompen. Dit zouden verschijnselen kunnen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts. Dit zouden verschijnselen kunnen zijn van een laag aantal witte bloedcellen (neutropenie en leukopenie)
- een ziek gevoel of ziek zijn (misselijkheid of braken)
- verstopping (constipatie)
- spierpijn (myalgie)
- spierzwakte
- vermoeid gevoel (vermoeidheid)
- toegenomen hoeveelheid leverenzymen bij bloedonderzoeken
- gewichtstoename.

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- veranderingen in hoe dingen smaken (dysgeusie)
- toegenomen hoeveelheid van 'alkalische fosfatase' bij bloedonderzoeken (zeer vaak bij kinderen).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de capsules beschadigd lijken te zijn.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is larotrectinib.

Elke capsule van VITRAKVI 25 mg bevat 25 mg larotrectinib (als sulfaat).

Elke capsule van VITRAKVI 100 mg bevat 100 mg larotrectinib (als sulfaat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

Capsuleomhulsel:

- Gelatine
- Titaandioxide (E 171)

Drukinkt:

- Schellak
- Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)
- Titaandioxide (E 171)
- Propyleenglycol (E 1520)
- Dimeticon

Hoe ziet VITRAKVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- VITRAKVI 25 mg wordt geleverd als een witte, ondoorzichtige, harde capsule van gelatine, (18 mm lang x 6 mm breed), met BAYER-kruis en 'LARO 25 mg' in blauw gedrukt op de capsule.
- VITRAKVI 100 mg wordt geleverd als een witte, ondoorzichtige, harde capsule van gelatine, (22 mm lang x 7 mm breed), met BAYER-kruis en 'LARO 100 mg' in blauw gedrukt op de capsule.

Elke doos bevat 1 kindveilige, plastic fles met 56 harde capsules van gelatine.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

VITRAKVI 20 mg/ml drank larotrectinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Deze bijsluiter is zo opgesteld alsof de persoon die het geneesmiddel inneemt, hem leest. Als u dit geneesmiddel aan uw kind geeft, vervang dan in de gehele bijsluiter ‘u’ door ‘uw kind’.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VITRAKVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VITRAKVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Waarvoor wordt VITRAKVI gebruikt?

VITRAKVI bevat de werkzame stof larotrectinib.

Het wordt gebruikt bij volwassenen, bij jongeren tot 18 jaar en bij kinderen voor de behandeling van solide tumoren (kanker) in verschillende delen van het lichaam en die veroorzaakt worden door een verandering in het *NTRK*-gen (neurotrofe tyrosinereceptorkinase-gen).

VITRAKVI wordt uitsluitend gebruikt wanneer

- deze tumoren gevorderd zijn of naar andere delen van het lichaam uitgezaaid zijn, of als een chirurgische ingreep voor verwijdering van de kanker waarschijnlijk ernstige complicaties zal veroorzaken **en**
- er geen bevredigende behandelopties zijn.

Voordat u VITRAKVI krijgt, zal uw arts een test doen om te controleren of u de verandering in het *NTRK*-gen heeft.

Hoe werkt dit middel?

Bij patiënten bij wie de kanker veroorzaakt is door een veranderd *NTRK*-gen, zorgt de verandering in dit gen dat het lichaam een afwijkend eiwit aanmaakt dat ‘TRK-fusie-eiwit’ wordt genoemd. Het TRK-fusie-eiwit kan leiden tot een ongecontroleerde celgroei en kanker. VITRAKVI blokkeert de werking van de TRK-fusie-eiwitten en kan de groei van de kanker zo vertragen of stoppen. Mogelijk helpt het ook de tumor te doen slinken.

Heeft u vragen over hoe VITRAKVI werkt of waarom het aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Tests en controles

VITRAKVI kan leiden tot een verhoogde hoeveelheid van de leverenzymen ALAT en ASAT in uw bloed. Vóór en tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoeken uitvoeren om het gehalte van ALAT en ASAT te controleren en om na te gaan hoe goed uw lever werkt.

Neem u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VITRAKVI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. De reden hiervoor is dat sommige geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de manier waarop VITRAKVI werkt, of dat VITRAKVI invloed kan hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het met name uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmel- of bacteriële infecties te behandelen, zoals itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, troleandomycine
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het syndroom van Cushing te behandelen, ketoconazol genoemd.
- geneesmiddelen die worden gebruikt om een HIV-infectie te behandelen, zoals atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutine, efavirenz
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen, nefazodon genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om epilepsie te behandelen, zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital
- een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen, sint-janskruid genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose te behandelen, rifampicine genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor krachtige pijnverlichting, alfentanil genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen na een orgaantransplantatie, zoals ciclosporine, sirolimus, tacrolimus
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een abnormaal hartritme te behandelen, kinidine genoemd
- geneesmiddelen die worden gebruikt om migraine te behandelen, zoals dihydro-ergotamine, ergotamine
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om langdurige pijn te behandelen, fentanyl genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om onvrijwillige bewegingen of geluiden te beheersen, pimozide genoemd
- een geneesmiddel om u te helpen bij het stoppen met roken, bupropion genoemd
- geneesmiddelen voor het verlagen van de bloedsuikerspiegel, zoals repaglinide en tolbutamide
- een geneesmiddel dat bloedstolsels voorkomt, warfarine genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid zuur in de maag te verminderen, omeprazol genoemd
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk onder controle te houden, valsartan genoemd
- een groep medicijnen die wordt gebruikt om cholesterol te verlagen, statines genoemd
- hormonale geneesmiddelen die worden gebruikt voor anticonceptie, zie rubriek 'anticonceptie – voor mannen en vrouwen'.

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit/pompelemoes en drink geen grapefruitsap/pompelemoesap tijdens het gebruik van VITRAKVI. Hierdoor kan de hoeveelheid VITRAKVI in uw lichaam toenemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U moet VITRAKVI niet gebruiken gedurende zwangerschap, aangezien het effect van VITRAKVI op het ongeboren kind niet bekend is.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van dit geneesmiddel en gedurende 3 dagen na de laatste dosis. De reden hiervoor is dat het niet bekend is of VITRAKVI in de moedermelk terecht komt.

Anticonceptie - voor mannen en vrouwen

U moet voorkomen zwanger te worden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Als u zwanger kunt worden, dient uw arts een zwangerschapstest te doen voordat u start met de behandeling.

U moet doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken tijdens het gebruik van VITRAKVI en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis, als

- u zwanger kunt worden. Als u hormonale anticonceptiva gebruikt, moet u ook een barrièremethode gebruiken, zoals een condoom.
- u geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden.

Vraag uw arts om informatie over de anticonceptiemethode die voor u de beste is.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

VITRAKVI kan u een duizelig of vermoeid gevoel geven. Als dit het geval is, mag u geen voertuig besturen, niet fietsen en geen werktuigen of machines gebruiken.

VITRAKVI bevat:

- **sucrose:** het kan schadelijk zijn voor het gebit. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
- 22 mg **sorbitol** in 1 ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u of uw kind bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u of uw kind dit middel inneemt of toegediend krijgt.
- minder dan 1 mmol (of 23 mg) **natrium** per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- 1,6 mg **propyleenglycol** in 1 ml. Als uw baby jonger is dan 4 weken, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat hij dit middel toegediend krijgt, in het bijzonder als uw baby ook andere middelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.
- **parahydroxybenzoesaat:** het kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen (vanaf 18 jaar)

- De aanbevolen dosering van VITRAKVI is 100 mg (5 ml), tweemaal per dag.
- Uw arts zal uw dosis beoordelen en die wijzigen als dat nodig is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- De arts van uw kind zal de juiste dosis voor uw kind bepalen op basis van zijn/haar lengte en gewicht.

De maximale aanbevolen dosis is 100 mg (5 ml), tweemaal per dag.

- De arts van uw kind zal de dosis beoordelen en die wijzigen als dat nodig is.

Hoe moet dit middel worden ingenomen?

- VITRAKVI kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Eet geen grapefruit/pompelmoes en drink geen grapefruitsap/pompelmoessap tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- Samen met dit geneesmiddel heeft u een flesadapter (28 mm diameter) en een doseerspuit nodig die kan worden gebruikt om geneesmiddelen toe te dienen via de mond. Gebruik een 1 ml doseerspuit met 0,1 ml markeringen voor doses van minder dan 1 ml. Gebruik een 5 ml doseerspuit met 0,2 ml markeringen voor doses van 1 ml of meer.
 - Druk op de dop van de fles en draai hem linksom om de fles te openen.
 - Breng de flesadapter in de hals van de fles in en zorg dat deze stevig is ingebracht.
 - Duw de zuigerstang volledig in de doseerspuit in en plaats dan de doseerspuit in de opening van de adapter. Draai de fles ondersteboven.
 - Vul de doseerspuit met een kleine hoeveelheid oplossing door de zuigerstang omlaag te trekken en de zuigerstang vervolgens omhoog te duwen om eventuele grote bellen die zich in de doseerspuit bevinden, te verwijderen.
 - Trek de zuigerstang omlaag tot aan de markering die overeenkomt met de dosis in ml die uw arts heeft voorgeschreven.
 - Draai de fles weer rechtop en verwijder de doseerspuit uit de flesadapter.
 - Plaats de doseerspuit in de mond, naar de binnenkant van de wang gericht - hierdoor zult u het geneesmiddel op een natuurlijke wijze kunnen doorslikken. Druk de zuigerstang langzaam in.
 - Plaats de dop weer op de fles en sluit de fles zorgvuldig - laat de adapter in de fles. Indien nodig, kan VITRAKVI worden toegediend via een voedingssonde via de neus en maag. Details daarover dient u aan uw arts, apotheker of verpleegkundige te vragen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiters mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen of als u moet braken na inname van dit geneesmiddel. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop de inname van dit geneesmiddel niet zonder eerst met uw arts te hebben gesproken. Het is belangrijk dat u VITRAKVI inneemt gedurende de periode die uw arts u heeft meegedeeld.

Als u het geneesmiddel niet kunt innemen zoals uw arts heeft voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet **onmiddellijk contact opnemen met uw arts** als u een van de volgende **ernstige bijwerkingen** heeft:

- een duizelig gevoel, tintelingen, gevoelloosheid, of een branderig gevoel in uw handen en voeten (zeer vaak voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), problemen met normaal lopen (vaak voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers). Dit kunnen verschijnselen zijn van **problemen met het zenuwstelsel**.

Het is mogelijk dat uw arts beslist de dosis te verlagen, of de behandeling te onderbreken of te stoppen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- u kunt bleek zijn en uw hart voelen pompen. Dit zouden verschijnselen kunnen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts. Dit zouden verschijnselen kunnen zijn van een laag aantal witte bloedcellen (neutropenie en leukopenie)
- een ziek gevoel of ziek zijn (misselijkheid of braken)
- verstopping (constipatie)
- spierpijn (myalgie)
- spierzwakte
- vermoeid gevoel (vermoeidheid)
- toegenomen hoeveelheid leverenzymen bij bloedonderzoeken
- gewichtstoename.

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- veranderingen in hoe dingen smaken (dysgeusie)
- toegenomen hoeveelheid van 'alkalische fosfatase' bij bloedonderzoeken (zeer vaak bij kinderen).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Na opening van de fles moet u uw geneesmiddel binnen 30 dagen gebruiken.
- Neem het geneesmiddel niet in als de fles of de dop van de fles beschadigd lijkt te zijn of als er mogelijk een lek is geweest.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is larotrectinib.

Elke ml drank bevat 20 mg larotrectinib (als sulfaat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Gezuiverd water
- Sucrose
- Hydroxypropylbetadex
- Glycerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Natriumcitraat (E 331)
- Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339)
- Citroenzuur (E 330)
- Propyleenglycol (E 1520)
- Kaliumsorbaat (E 202)
- Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
- Citrusfruitsmaakstof
- Natuurlijke smaakstof

Zie 'VITRAKVI bevat' in rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet VITRAKVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VITRAKVI is een heldere, gele tot oranje drank.

Elke doos bevat 1 kindveilige, glazen fles met 100 ml drank.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

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

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.