

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VITRAKVI 25 mg, gélules  
VITRAKVI 100 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### VITRAKVI 25 mg, gélules

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib équivalent à 25 mg de larotrectinib.

### VITRAKVI 100 mg, gélules

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib équivalent à 100 mg de larotrectinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

### VITRAKVI 25 mg, gélules

Gélules blanches opaques en gélatine, de taille 2 (18 mm de long × 6 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « LARO 25 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.

### VITRAKVI 100 mg, gélules

Gélules blanches opaques en gélatine, de taille 0 (22 mm de long × 7 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « LARO 100 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*),

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VITRAKVI doit être initié par des médecins expérimentés dans l'administration des traitements anticancéreux.

La présence d'une fusion du gène *NTRK* doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par VITRAKVI.

## Posologie

### *Adultes*

La dose recommandée chez l'adulte est de 100 mg de larotrectinib deux fois par jour, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

### *Population pédiatrique*

Chez les patients pédiatriques, la posologie est calculée en fonction de la surface corporelle. La dose recommandée chez les patients pédiatriques est de 100 mg/m<sup>2</sup> de larotrectinib deux fois par jour, en n'excédant pas 100 mg par prise, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée. Le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue pour la prochaine prise. En cas de vomissement après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser.

### *Modifications posologiques*

En cas d'effets indésirables de grade 2, la poursuite du traitement peut être justifiée, toutefois une surveillance étroite est recommandée afin de prévenir toute aggravation de la toxicité. Les patients présentant des augmentations des ALAT et/ou ASAT de grade 2 doivent être surveillés à l'aide d'examen biologiques répétés toutes les une à deux semaine(s) après l'observation de la toxicité de grade 2 et jusqu'à sa résolution afin de déterminer si une interruption du traitement ou une réduction de la dose est nécessaire.

Pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 :

- Le traitement par VITRAKVI doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable ou jusqu'au retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines.
- Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté si un effet indésirable ne se résout pas dans les 4 semaines.

Les modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables**

<b>Modification posologique</b>	<b>Patients adultes et pédiatriques dont la surface corporelle est d'au moins 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Patients pédiatriques dont la surface corporelle est inférieure à 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Première</b>	75 mg deux fois par jour	75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour
<b>Deuxième</b>	50 mg deux fois par jour	50 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour
<b>Troisième</b>	100 mg une fois par jour	25 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour

Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté chez les patients ne tolérant pas VITRAKVI après trois modifications posologiques.

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

La dose initiale de VITRAKVI doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) à sévère (stade Child-Pugh C). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

### *Co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4*

Si la co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, la dose de VITRAKVI doit être réduite de 50 %. Une fois que l'inhibiteur a été arrêté depuis 3 à 5 demi-vies d'élimination, le traitement par VITRAKVI doit être repris à la dose reçue avant l'initiation de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

## Mode d'administration

VITRAKVI est administré par voie orale.

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable ayant une biodisponibilité orale équivalente et pouvant être utilisées de manière interchangeable.

Il doit être conseillé au patient d'avaler la gélule en entier avec un verre d'eau. En raison de son goût amer, la gélule ne doit pas être ouverte, mâchée ou écrasée.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments, mais elles ne doivent pas être prises en même temps que du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Efficacité parmi les différents types de tumeurs

Le bénéfice de VITRAKVI a été établi dans des essais à bras unique portant sur un échantillon relativement limité de patients dont la tumeur présentait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de VITRAKVI ont été observés sur la base du taux de réponse globale et de la durée de la réponse dans un nombre limité de types de tumeurs. Cet effet peut être différent quantitativement selon le type de tumeur, et en présence d'altérations génétiques concomitantes (voir rubrique 5.1). Pour ces raisons, VITRAKVI doit être utilisé uniquement lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique pour laquelle un bénéfice clinique a été établi, ou lorsque de telles options thérapeutiques ont été épuisées (c'est-à-dire, aucune option thérapeutique satisfaisante).

### Effets neurologiques

Des effets neurologiques tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la marche et des paresthésies ont été observés chez des patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les effets neurologiques sont apparus, pour la plupart, dans les 3 premiers mois du traitement. En fonction de l'intensité et de la persistance de ces symptômes, une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par VITRAKVI doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

### Augmentations des transaminases

Des augmentations des ALAT et ASAT ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les augmentations des ALAT et ASAT sont apparues, pour la plupart, dans les 3 premiers mois du traitement.

Il convient de surveiller la fonction hépatique, incluant les taux d'ALAT et d'ASAT, avant la première prise, une fois par mois pendant les 3 premiers mois du traitement et périodiquement pendant la suite du traitement, avec des tests plus fréquents chez les patients présentant des augmentations des transaminases. Le traitement par VITRAKVI doit être interrompu temporairement ou définitivement en fonction de la sévérité de ces augmentations. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose de VITRAKVI devra être modifiée lors de sa reprise (voir rubrique 4.2).

### Co-administration avec des inducteurs du CYP3A4/de la P-gp

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4/de la P-gp doit être évitée en raison d'un risque de diminution de l'exposition (voir rubrique 4.5).

### Contraception chez la femme et l'homme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets d'autres agents sur le larotrectinib

#### *Effet des inhibiteurs du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP sur le larotrectinib*

Le larotrectinib est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A, de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La co-administration de VITRAKVI avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP (par exemple, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine, le voriconazole ou le pamplemousse) peut augmenter les concentrations plasmatiques du larotrectinib (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) à 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont 2,8 et 4,3 fois plus élevées, respectivement.

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec une dose unique de 600 mg de rifampicine (un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP), la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont 1,8 et 1,7 fois plus élevées, respectivement.

#### *Effet des inducteurs du CYP3A et de la P-gp sur le larotrectinib*

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A et de la P-gp (par exemple, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine ou le millepertuis) peut diminuer les concentrations plasmatiques du larotrectinib et doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp) à 600 mg deux fois par jour pendant 11 jours, la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont diminuées de 71 % et 81 %, respectivement. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet d'un inducteur modéré, néanmoins une diminution de l'exposition au larotrectinib est attendue.

#### Effets du larotrectinib sur d'autres agents

##### *Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP3A*

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration de VITRAKVI (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours), la  $C_{max}$  et l'AUC du midazolam par voie orale sont 1,7 fois plus élevées que lorsque le midazolam est pris seul, ce qui suggère que le larotrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus ou le tacrolimus) chez les patients traités par VITRAKVI. Si l'utilisation concomitante de ces substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite est nécessaire chez les patients traités par VITRAKVI, une réduction de la dose des substrats du CYP3A peut s'avérer nécessaire en cas d'effets indésirables.

##### *Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP2B6*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib induit le CYP2B6. La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2B6 (par exemple, le bupropion, l'éfavirenz) peut diminuer leur exposition.

##### *Effet du larotrectinib sur d'autres substrats de transporteur*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Aucune étude clinique portant sur les interactions avec les substrats de l'OATP1B1 n'a été réalisée. Par conséquent, une éventuelle augmentation de l'exposition aux substrats de l'OATP1B1 (par exemple, le valsartan et les statines) lors de la co-administration du larotrectinib ne peut pas être exclue.

##### *Effet du larotrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib peut induire des enzymes régulées par le PXR (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 (par exemple, le répaglinide, la warfarine, le tolbutamide ou l'oméprazole) peut diminuer leur exposition.

##### *Contraceptifs hormonaux*

Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Compte tenu de son mécanisme d'action, lorsque le larotrectinib est administré chez la femme enceinte, un risque pour le fœtus ne peut pas être exclu. Avant le début du traitement par VITRAKVI, un test de grossesse doit être effectué chez la femme en âge de procréer.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise. Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques.

Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du larotrectinib chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect quant à une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VITRAKVI pendant la grossesse.

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du larotrectinib/ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec VITRAKVI et pendant 3 jours après la dernière prise.

### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du larotrectinib sur la fertilité. Aucun effet pertinent sur la fertilité n'a été observé lors des études de toxicité à doses répétées (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

VITRAKVI a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et de la fatigue ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib. Il s'agissait le plus souvent d'effets de grades 1 et 2 survenant au cours des 3 premiers mois de traitement. VITRAKVI est donc susceptible d'avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines au cours de cette période. Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par VITRAKVI ne les affecte pas négativement (voir rubrique 4.4).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

La tolérance de VITRAKVI a été évaluée chez 125 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* dans l'un des trois essais cliniques suivants : l'étude 1, 2 (« NAVIGATE ») et 3 (« SCOUT »). La durée médiane du traitement dans l'ensemble de la population de l'analyse de tolérance a été de 7,4 mois (compris entre : 0,03 et 40,7). La population de l'analyse de tolérance avait un âge médian de 45 ans (compris entre : 0,1 et 80) et était composée à 30% de patients pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) avec VITRAKVI ont été, par ordre décroissant de fréquence : fatigue (32 %), augmentation des ALAT (31 %), sensations vertigineuses (30 %), augmentation des ASAT (29 %), constipation (29 %), nausées (26 %), anémie (24 %) et vomissements (20 %).

La majorité des effets indésirables était de grade 1 ou 2. Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 4 : diminution du taux de neutrophiles (1,6 %) et augmentation des ALAT (< 1 %). Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 3 : anémie, augmentation du poids, fatigue, augmentation des ASAT, sensations vertigineuses, paresthésie, nausées, myalgie et diminution du taux de leucocytes. Tous les effets indésirables de grade 3 rapportés sont survenus chez moins de 5 % des patients, à l'exception de l'anémie (7 %). Chez 3 % des patients, VITRAKVI a été définitivement arrêté en raison d'évènements indésirables survenus sous traitement, qu'ils soient reliés ou non au médicament (un cas d'augmentation des ALAT, un cas d'augmentation des ASAT, un cas de perforation intestinale, un cas d'ictère et un cas

d'occlusion de l'intestin grêle). Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose sont survenus, pour la plupart, dans les trois premiers mois du traitement.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par VITRAKVI sont présentés dans le Tableau 2 et dans le Tableau 3.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes ou d'organes.

Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.



**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (n = 125)**

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Tous grades	Grades 3 et 4
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	
	Fréquent		Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) <sup>a</sup> Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Sensations vertigineuses Paresthésie	
	Fréquent	Troubles de la marche	Sensations vertigineuses Paresthésie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements	
	Fréquent	Dysgueusie	Nausées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Myalgie Faiblesse musculaire	
	Fréquent		Myalgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	
	Fréquent		Fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)	
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) <sup>a</sup> Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)

<sup>a</sup> Des effets de grade 4 ont été rapportés.

**Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (n = 37) ; tous grades confondus**

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Nourrissons et tout-petits (n = 14) <sup>a</sup>	Enfants (n = 15) <sup>b</sup>	Adolescents (n = 8) <sup>c</sup>	Patients pédiatriques (n = 37)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent			Sensations vertigineuses Paresthésie	
	Fréquent		Paresthésie Troubles de la marche		Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Vomissements	Nausées Constipation Vomissements
	Fréquent		Dysgueusie		Dysgueusie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent			Myalgie Faiblesse musculaire	
	Fréquent		Myalgie		Myalgie Faiblesse musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	Fatigue		Fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines

	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines			
--	----------	---	--	--	--

<sup>a</sup> Nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois) : un cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) de grade 4 a été rapporté. Les cas de grade 3 incluait deux cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) et un cas d'anémie.

<sup>b</sup> Enfants (2 à 11 ans) : aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Un cas de grade 3 a été rapporté pour chacun des effets indésirables suivants : diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), paresthésie, myalgie et augmentation du poids (prise de poids anormale).

<sup>c</sup> Adolescents (12 à < 18 ans) : aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

## Description de certains effets indésirables

### *Effets neurologiques*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 125), les effets neurologiques avec le grade le plus élevé ont été de grade 3 et ont été observés chez trois patients (2 %). Il s'agissait de : sensations vertigineuses (un patient, < 1 %) et paresthésie (deux patients, 1,6 %). L'incidence globale a été de 30 % pour les sensations vertigineuses, 10 % pour la paresthésie et 3 % pour les troubles de la marche. Les effets neurologiques ayant conduit à une modification de la dose comportaient des sensations vertigineuses (2 %). Aucun de ces effets indésirables n'a entraîné l'arrêt du traitement. Dans tous les cas, les patients chez qui une activité anti-tumorale a été observée et chez qui une réduction de la dose a été nécessaire ont pu poursuivre le traitement à une dose réduite et/ou avec un schéma posologique réduit (voir rubrique 4.4).

### *Augmentations des transaminases*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 125), l'augmentation des transaminases dont le grade était le plus élevé a été une augmentation des ALAT de grade 4 chez 1 patient (< 1 %). Une augmentation des ALAT et ASAT de grade 3 a été observée chez 3 patients (2 %) et 2 patients (2 %), respectivement. La plupart des augmentations de grade 3 ont été transitoires et sont apparues au cours du premier ou du deuxième mois de traitement. Elles ont ensuite régressé au grade 1 lors des mois 3-4. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 2 ont été observées chez 9 patients (7 %) et 6 patients (5 %) respectivement, et des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 1 ont été observées chez 26 patients (21 %) et 28 patients (22 %) respectivement.

Des augmentations des ALAT et des ASAT conduisant à des modifications de la dose ont été observées chez 7 patients (6 %) et 6 patients (5 %), respectivement (voir rubrique 4.4). Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3-4.

## Informations supplémentaires concernant des populations particulières

### *Patients pédiatriques*

Parmi les 125 patients traités par VITRAKVI, 37 patients (30 %) étaient âgés de 28 jours à 18 ans. Parmi ces 37 patients, 38 % étaient âgés de 28 jours à < 2 ans (n = 14), 41 % étaient âgés de 2 ans à < 12 ans (n = 15), et 22 % étaient âgés de 12 ans à < 18 ans (n = 8). Le profil de tolérance dans la population pédiatrique (< 18 ans) était cohérent avec celui de la population adulte dans la nature des effets indésirables rapportés. Les effets indésirables ont été, pour la plupart, de grade 1 ou 2 en sévérité (voir Tableau 3) et se sont résolus sans modification de la dose ou interruption de VITRAKVI. Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez les adultes : vomissements (35 % versus 14 % chez les adultes), diminution du taux de leucocytes (22 % versus 9 % chez les adultes), diminution du taux de neutrophiles (30 % versus 7 % chez les adultes), augmentation des phosphatases alcalines sanguines (14 % versus 2 % chez les adultes) et augmentation des transaminases (ALAT : 41 % versus 27 % chez les adultes et ASAT : 35 % versus 26 % chez les adultes).

### *Patients âgés*

Parmi les 125 patients dans la population globale pour l'analyse de la tolérance qui ont reçu VITRAKVI, 28 patients (22 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 8 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Le profil de tolérance chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) est cohérent avec celui des patients plus jeunes ( $< 65$  ans). Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus : troubles de la marche (17 % versus 3 % chez les moins de 65 ans), et augmentation des phosphatases alcalines sanguines (4 % versus 2 % chez les moins de 65 ans).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage avec VITRAKVI est limitée. Les symptômes d'un surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent mettre en œuvre des mesures générales de support et traiter les symptômes.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01XE53.

### Mécanisme d'action

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Il a été conçu de manière rationnelle afin d'éviter une activité sur d'autres kinases. Le larotrectinib cible la famille des protéines TRK, incluant TRKA, TRKB et TRKC qui sont codées respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Dans un large panel d'essais sur enzymes purifiées, le larotrectinib a inhibé les protéines TRKA, TRKB et TRKC avec des valeurs de la  $CI_{50}$  comprises entre 5 et 11 nM. La seule autre activité kinase a été observée à des concentrations 100 fois plus élevées. Dans des modèles tumoraux *in vitro* et *in vivo*, le larotrectinib a montré une activité anti-tumorale dans des cellules avec une activation constitutive des protéines TRK résultant de fusions de gènes, d'une délétion d'un domaine de régulation des protéines, ou dans des cellules présentant une surexpression de la protéine TRK.

Les fusions de gènes résultant de réarrangements chromosomiques des gènes humains *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* entraînent la synthèse de protéines de fusion TRK oncogéniques. Ces protéines chimériques sont exprimées de manière aberrante et ont une activité kinase constitutive qui active anormalement les voies de signalisation cellulaires qui sont impliquées dans la prolifération et la survie cellulaires, aboutissant à des tumeurs cancéreuses avec fusion *NTRK*.

Des mutations de résistance acquise ont été observées après progression au cours de traitement par inhibiteur de TRK. Le larotrectinib présentait une activité minimale sur des lignées cellulaires avec des mutations ponctuelles du domaine kinase TRKA, incluant la mutation de résistance acquise identifiée cliniquement G595R. Les mutations ponctuelles du domaine kinase TRKC associées à une résistance acquise au larotrectinib identifiée cliniquement, incluent G623R, G696A et F617L.

Les causes moléculaires de la résistance primaire au larotrectinib ne sont pas connues. Ainsi, l'éventuel effet de la présence d'une altération oncogénique concomitante en plus d'une fusion du gène *NTRK* sur l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK n'est pas connu. L'impact de toute

altération génomique concomitante mesuré sur l'efficacité du larotrectinib est présenté ci-dessous (voir rubrique « Efficacité clinique »).

### Effet pharmacodynamique

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Chez 36 sujets sains adultes recevant des doses uniques comprises entre 100 mg et 900 mg, VITRAKVI n'a pas entraîné d'allongement de l'espace QT cliniquement pertinent.

La dose de 200 mg correspond à une exposition maximale ( $C_{max}$ ) similaire à celle observée avec le larotrectinib 100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Un raccourcissement du QTcF a été observé lors de l'administration de VITRAKVI, l'effet maximal moyen ayant été observé entre 3 et 24 heures après la  $C_{max}$ , avec une réduction de la moyenne géométrique du QTcF par rapport à l'inclusion de -13,2 msec (compris entre -10 et -15,6 msec). La pertinence de cette observation sur le plan clinique n'a pas été établie.

### Efficacité clinique

#### *Résumé des études*

L'efficacité et la tolérance de VITRAKVI ont été évaluées dans trois études cliniques multicentriques, ouvertes, à simple bras, chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer (voir Tableau 4). Les études étaient en cours au moment de l'autorisation de VITRAKVI.

Des patients avec ou sans fusion documentée du gène *NTRK* ont pu participer aux études 1 et 3 (« SCOUT »). Les patients inclus dans l'étude 2 (« NAVIGATE ») devaient être atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*. Les données d'efficacité sont issues de l'analyse principale poolée portant sur 3 études et incluant 93 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*, qui devaient présenter une tumeur mesurable selon les critères RECIST v1.1, ne pas présenter de tumeur primitive du SNC et avoir reçu au moins une dose de larotrectinib. Ces patients devaient également avoir reçu une thérapie standard antérieure adaptée à leur type de tumeur et au stade de la maladie ou, selon l'avis de l'investigateur, être candidats à une chirurgie radicale (telle que l'amputation d'un membre, une résection faciale ou une intervention entraînant la paralysie), ou susceptibles de ne pas tolérer ou de ne tirer aucun bénéfice cliniquement significatif des thérapies standards disponibles dans le cadre d'une maladie avancée. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels que déterminés en aveugle par un comité indépendant d'évaluation des données (IRC, pour *Independent Review Committee*).

De plus, 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC, mesurable à l'inclusion, ont été traités dans le cadre de l'étude 2 (« NAVIGATE ») et de l'étude 3 (« SCOUT »). Tous les patients atteints d'une tumeur primitive du SNC avaient reçu un traitement anticancéreux antérieur (chirurgie, radiothérapie et/ou thérapie systémique antérieure). Les réponses tumorales ont été évaluées par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1.

La fusion du gène *NTRK* a été identifiée à l'aide des tests moléculaires suivants : le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 98 patients, la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) chez 1 patient et l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) chez 6 patients – tels que réalisés couramment dans des laboratoires certifiés.

**Tableau 4 : Études cliniques incluses dans les analyses de l'efficacité dans les tumeurs solides et les tumeurs primitives du SNC**

Nom de l'étude, plan de l'étude, et population de patients	Dose et formulation	Types de tumeurs incluses dans l'analyse d'efficacité	n
<p><b>Étude 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 1, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs avec fusion du gène <i>NTRK</i> requises pour la phase d'expansion</li> <li>Patients adultes (<math>\geq 18</math> ans) atteints de tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i></li> </ul>	Doses allant jusqu'à 200 mg une ou deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Glandes salivaires (n = 3) GIST (n = 2) <sup>a</sup> CPNPC (n = 1) <sup>c</sup> Sarcomes des tissus mous (n = 1) Thyroïde (n = 1)	8
<p><b>Étude 2 « NAVIGATE »</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 2 internationale, ouverte, de type « basket »</li> <li>Patients adultes et pédiatriques <math>\geq 12</math> ans atteints de tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Glandes salivaires (n = 14) Thyroïde (n = 9) <sup>b</sup> Sarcomes des tissus mous (n = 9) Colorectal (n = 6) Mélanome (n = 6) CPNPC (n = 5) <sup>b, c</sup> Primitive du SNC (n = 4) GIST (n = 2) <sup>a</sup> Voies biliaires (n = 2) CPPC (n = 1) <sup>b, d</sup> Appendice (n = 1) Sein (n = 1) Ostéosarcome (n = 1) Pancréas (n = 1)	62
<p><b>Étude 3 « SCOUT »</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 1/2 internationale, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i>, y compris fibrosarcome infantile localement avancé, requises pour la cohorte d'expansion de la phase 2</li> <li>Patients pédiatriques <math>\geq 1</math> mois à 21 ans atteints d'un cancer avancé ou d'une tumeur primitive du SNC</li> </ul>	Doses allant jusqu'à 100 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Fibrosarcome infantile (n = 13) Sarcomes des tissus mous (n = 11) Primitive du SNC (n = 5) Ostéosarcome (n = 1) Néphrome mésoblastique congénital (n = 1) Mélanome (n = 1)	32
Nombre total de patients (n)*			102

\* Comprend 93 patients pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par le comité indépendant d'évaluation des données et 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC (notamment gliome, glioblastome et astrocytome) pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par l'investigateur.

<sup>a</sup> GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

<sup>b</sup> Métastases cérébrales observées chez un patient atteint d'un cancer de la thyroïde, un patient atteint d'un CPNPC et un patient atteint d'un CPPC.

<sup>c</sup> CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules

<sup>d</sup> CPPC : cancer du poumon à petites cellules

Les caractéristiques à l'inclusion pour l'ensemble des 93 patients atteints de tumeurs solides avec fusion du gène *NTRK* étaient les suivantes : âge médian 41 ans (compris entre : 0,1 et 78 ans) ; 30 % < 18 ans, et 70 %  $\geq 18$  ans ; 70 % de caucasiens et 53 % de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (89 %) ou 2 (11 %). Quarante-vingt-dix-sept pour cent des patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. Parmi

eux, 77 % avaient reçu une thérapie systémique antérieure, avec une médiane de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu. Vingt-trois pour cent de tous les patients n'avaient reçu aucune thérapie systémique antérieure. Les types de tumeurs les plus fréquents étaient les sarcomes des tissus mous (23 %), les tumeurs des glandes salivaires (18 %), le fibrosarcome infantile (14 %), le cancer de la thyroïde (11 %), les cancers du poumon et le mélanome (8 % chacun), et le cancer du côlon (6 %). Les caractéristiques à l'inclusion pour les 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC avec fusion du gène *NTRK* et évalués par l'investigateur étaient les suivantes : âge médian de 12 ans (compris entre : 2 et 79 ans) ; 6 patients de < 18 ans et 3 patients de ≥ 18 ans ; 8 patients caucasiens et 5 patients de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (8 patients) ou 2 (1 patient). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. La médiane était de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu.

#### Résultats pour l'efficacité

Les résultats d'efficacité (taux de réponse globale, durée de la réponse et délai avant la première réponse) de l'analyse principale poolée (n = 93), et avec l'addition post-hoc des tumeurs primitives du SNC (n = 9) résultant d'une population poolée (n = 102), sont présentés dans le Tableau 5 et le Tableau 6.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité poolés pour les tumeurs solides incluant et excluant les tumeurs primitives du SNC**

Paramètre d'efficacité	Analyse pour les tumeurs solides excluant les tumeurs primitives du SNC (n = 93) <sup>a</sup>	Analyse pour les tumeurs solides incluant les tumeurs primitives du SNC (n = 102) <sup>a,b</sup>
Taux de réponse globale (TRG) % (n) [IC à 95 %]	72 % (67) [62 ; 81]	67 % (68) [57 ; 76]
Réponse complète (RC)	16 % (15)	15 % (15)
Réponse complète chirurgicale <sup>c</sup>	1 % (1)	1 % (1)
Réponse partielle (RP)	55 % (51)	51 % (52)
Délai avant la première réponse (médiane, mois) [fourchette]	1,81 [0,95 ; 14,55]	1,81 [0,95 ; 14,55]
Durée de la réponse (médiane, mois) [fourchette]	Na [1,6+ ; 38,7+]	Na [1,6+ ; 38,7+]
% avec une durée ≥ 6 mois	88 %	88 %
% avec une durée ≥ 12 mois	75 %	75 %

Na : non atteint

+ signifie « en cours ».

<sup>a</sup> Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs solides à l'exception des tumeurs primitives du SNC (93 patients).

<sup>b</sup> Évaluation de l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1 pour les tumeurs primitives du SNC (9 patients).

<sup>c</sup> Un patient pédiatrique (âgé de 6 mois à l'inclusion) atteint de fibrosarcome infantile localement avancé non résécable avec réponse complète chirurgicale.

**Tableau 6 : Taux de réponse globale et durée de la réponse par type de tumeur**

Type de tumeur	Patients (n = 102)	TRG		Durée de la réponse	
		%	IC à 95 %	≥ 12 mois	Fourchette (mois)
Sarcomes des tissus mous <sup>a</sup>	21	81 %	58 % ; 95 %	78 %	1,9+ ; 38,7+
Glandes salivaires <sup>a</sup>	17	88 %	64 % ; 99 %	91 %	3,7+ ; 33,7+
Fibrosarcome infantile <sup>a</sup>	13	92 %	64 % ; 100 %	60 %	1,6+ ; 17,3+
Thyroïde <sup>a</sup>	10	70 %	35 % ; 93 %	86 %	3,7 ; 29,8+
SNC, primitive <sup>b</sup>	9	11 %	0 % ; 48 %	Na	2,0+
Poumon <sup>a</sup>	7	71 %	29 % ; 96 %	75 %	7,4+ ; 25,8+
Mélanome <sup>a</sup>	7	43 %	10 % ; 82 %	50 %	1,9+ ; 23,2+
Côlon <sup>a</sup>	6	33 %	4 % ; 78 %	Na	5,6 ; 9,2+
Tumeur stromale gastro-intestinale <sup>a</sup>	4	100 %	40 % ; 100 %	67 %	7,4+ ; 20,0+
Ostéosarcome <sup>a</sup>	2	50 %	1 % ; 99 %	0 %	9,5
Cholangiocarcinome <sup>a</sup>	2	MS, NE	NA	NA	NA
Néphrome mésoblastique congénital <sup>a</sup>	1	100 %	3 % ; 100 %	Na	9,8+
Appendice <sup>a</sup>	1	MS	NA	NA	NA
Sein <sup>a, c</sup>	1	PM	NA	NA	NA
Pancréas <sup>a</sup>	1	MS	NA	NA	NA

TRG : taux de réponse globale

DR : durée de la réponse

NA : non applicable en raison d'un nombre faible de patients ou d'un manque de réponse

NE : non évaluable

Na : non atteint

PM : progression de la maladie

MS : maladie stable

+ signifie « en cours »

<sup>a</sup> Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1

<sup>b</sup> Les patients atteints d'une tumeur primitive du SNC ont été évalués par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1

<sup>c</sup> non sécrétoire

Étant donné la rareté du cancer avec fusion *NTRK*, des patients atteints de divers types de tumeurs ont été évalués, avec un nombre limité de patients pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude au niveau de l'estimation des TRG par type de tumeur. Le taux de réponse globale (TRG) dans la population globale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

Dans la sous-population adulte (n = 65), le TRG était de 68 %. Dans la sous-population pédiatrique (n = 28), le TRG était de 82 %.

Chez 85 patients ayant bénéficié d'une caractérisation moléculaire élargie avant le traitement par larotrectinib, le TRG était de 58 % chez 48 patients qui présentaient d'autres altérations génomiques en plus d'une fusion du gène *NTRK*, et le TRG était de 84 % chez 37 patients qui ne présentaient aucune autre altération génomique.

#### Ensemble de l'analyse principale poolée

L'ensemble de l'analyse principale poolée comportait 93 patients et ne comprenait pas les tumeurs primitives du SNC. La durée médiane de traitement a été de 12,1 mois (compris entre : 0,66 et 40,7 mois) à la date limite de clôture des données en juillet 2018. Cinquante-deux pour cent des patients ont reçu VITRAKVI pendant 12 mois ou plus, et 30 % ont reçu VITRAKVI pendant 18 mois ou plus ; le suivi était en cours au moment de l'analyse.



Au moment de l'analyse, la médiane de la durée de réponse n'avait pas été atteinte car 75 % des patients avaient une réponse en cours. Le pourcentage de réponses d'une durée de 6 mois ou plus était estimé à 88 % et le pourcentage de réponses d'une durée de 12 mois ou plus était estimé à 75 %. Quarante-vingt-huit pour cent (88 %) des patients traités [IC à 95 % : 81–95] étaient en vie un an après le début du traitement. La médiane de la survie sans progression n'avait pas été atteinte au moment de l'analyse.

La variation médiane de la taille de la tumeur dans l'ensemble de l'analyse principale poolée correspond à une diminution de 66 %.

#### Patients atteints de tumeurs primitives du SNC

À la date limite de clôture des données, la réponse était évaluable par l'investigateur chez 8 patients parmi les 9 patients inclus atteints d'une tumeur primitive du SNC. Une réponse partielle a été observée chez 1 patient. À la date limite de clôture des données, la durée du traitement était comprise entre 2,8 et 9,2 mois et le traitement était en cours chez 6 patients sur 9.

#### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les patients atteints de cancer qui ont reçu des gélules de VITRAKVI, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) du larotrectinib dans le plasma a été atteinte environ 1 heure après la prise. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) a été d'environ 3 heures et l'état d'équilibre a été atteint en 8 jours avec une accumulation systémique par un facteur 1,6. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour, la moyenne arithmétique ( $\pm$  écart type) de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre et l'AUC quotidienne chez l'adulte ont été de  $914 \pm 445$  ng/mL et de  $5410 \pm 3813$  ng\*h/mL, respectivement. Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces CYP soit affectée.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les transporteurs BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces transporteurs soit affectée.

#### Absorption

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable.

La biodisponibilité absolue moyenne du larotrectinib était de 34 % (compris entre : 32 % et 37 %) suite à une prise unique orale de 100 mg. Chez les sujets sains adultes, l'AUC du larotrectinib en solution buvable était similaire à celle de la gélule, avec une  $C_{max}$  36 % plus élevée avec la solution buvable.

Chez les sujets sains ayant reçu VITRAKVI après un repas à forte teneur lipidique et hautement calorique, la  $C_{max}$  du larotrectinib était environ 35 % moins élevée que celle mesurée après une nuit à jeun, et il n'y a pas eu d'effet sur l'AUC.

#### *Effet des agents qui augmentent le pH gastrique sur le larotrectinib*

La solubilité du larotrectinib est dépendante du pH. Des études *in vitro* montrent que dans des volumes de liquide similaires à ceux du tractus gastro-intestinal, le larotrectinib est entièrement soluble sur toute la fourchette de pH du tractus gastro-intestinal. Ainsi, il est peu probable que le larotrectinib soit sensible à des agents qui modifient le pH.

## Distribution

Le volume de distribution moyen du larotrectinib chez des sujets sains adultes était de 48 L suite à l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg, ce qui indique une distribution modérée dans les tissus depuis le plasma. La liaison du larotrectinib aux protéines du plasma humain *in vitro* était d'environ 70 %, indépendamment de la concentration du médicament. Le rapport entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique était d'environ 0,9.

## Biotransformation

Le larotrectinib est principalement métabolisé par l'intermédiaire du CYP3A4/5 *in vitro*. Suite à l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, les principaux composants médicamenteux radioactifs en circulation sont le larotrectinib sous forme inchangée (19 %) et un O-glucuronide, formé par la perte de la fraction hydroxypyrrolidine-urée (26 %).

## Élimination

La demi-vie du larotrectinib dans le plasma de patients atteints de cancer ayant reçu 100 mg de VITRAKVI deux fois par jour a été d'environ 3 heures. La clairance (CL) moyenne du larotrectinib a été d'environ 34 L/h suite à l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg de VITRAKVI.

## Excrétion

Suite à l'administration orale d'une dose de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, 58 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 39 % a été récupérée dans les urines. Lorsqu'un micro-traceur IV a été administré en même temps qu'une dose orale de 100 mg de larotrectinib, 35 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 53 % a été récupérée dans les urines. La proportion de médicament excrétée sous forme inchangée dans les urines était de 29 % après l'administration du micro-traceur IV, indiquant que l'excrétion rénale directe représente 29 % de la clairance totale.

## Linéarité/non-linéarité

Chez des sujets sains adultes, après une dose unique, l'aire sous la courbe (AUC) pour la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) du larotrectinib dans le plasma ont été proportionnelles à la dose jusqu'à 400 mg et légèrement plus que proportionnelles à la dose pour des doses allant de 600 à 900 mg.

## Populations particulières

### *Patients pédiatriques*

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'exposition ( $C_{max}$  et AUC) chez les patients pédiatriques (1 mois à < 3 mois d'âge) à la dose recommandée de 100 mg/m<sup>2</sup> et n'excédant pas 100 mg deux fois par jour était trois fois supérieure à celle chez l'adulte (≥ 18 ans d'âge) après une dose de 100 mg deux fois par jour. À la dose recommandée, la  $C_{max}$  chez les patients pédiatriques (≥ 3 mois à < 12 ans d'âge) était supérieure à celle chez l'adulte, tandis que l'AUC était similaire à celle chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 12 ans, à la dose recommandée, la  $C_{max}$  et l'AUC seront vraisemblablement similaires à celles observées chez l'adulte.

Les données définissant l'exposition chez le jeune enfant (1 mois à < 6 ans d'âge), à la dose recommandée, sont limitées (n = 33).

### *Patients âgés*

Les données chez les patients âgés sont limitées. Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour 2 patients âgés de plus de 65 ans.

### *Insuffisance hépatique*

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A), modérée (stade Child-Pugh B) et sévère (stade Child-Pugh C), et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction hépatique normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, l'AUC<sub>0-inf</sub> du larotrectinib a été 1,3 ; 2 et 3,2 fois plus élevée respectivement par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub> était également légèrement plus élevée d'un facteur 1,1 ; 1,1 et 1,5 respectivement.

### *Insuffisance rénale*

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction rénale normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la C<sub>max</sub> et l'AUC<sub>0-inf</sub> du larotrectinib ont été 1,25 et 1,46 fois plus élevées respectivement par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

### *Autres populations particulières*

Le sexe ne semble pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du larotrectinib. Les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur l'exposition systémique au larotrectinib.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité systémique

La toxicité systémique a été évaluée dans des études chez le rat et le singe suite à des administrations orales une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 3 mois. Des lésions cutanées limitant la dose ont été observées uniquement chez le rat et ont été la principale cause de mortalité et de morbidité. Les lésions cutanées n'ont pas été observées chez le singe.

Des signes cliniques d'une toxicité gastro-intestinale dose-limitante ont été observés chez le singe. Une toxicité sévère (dose hautement toxique chez 10 % des animaux) a été observée chez le rat à des doses correspondant à 1 à 2 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Aucune toxicité systémique notable n'a été observée chez le singe à des doses correspondant à plus de 10 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

### Embryotoxicité / tératogénicité

Le larotrectinib n'a pas été tératogène ou embryotoxique suite à des administrations quotidiennes au cours de la période d'organogenèse chez la rate et la lapine gravides à des doses toxiques pour la mère, c'est-à-dire des doses correspondant à 32 fois (rate) et 16 fois (lapine) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Le larotrectinib traverse la barrière placentaire chez les deux espèces.

### Toxicité sur la reproduction

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le larotrectinib. Dans les études de toxicité sur 3 mois, le larotrectinib n'a pas eu d'effet histologique sur les organes reproducteurs des mâles chez le rat et le singe aux doses les plus élevées testées, correspondant à environ 7 fois (rat mâle) et 10 fois (singe mâle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Par ailleurs, le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la spermatogenèse chez le rat.

Dans une étude à doses répétées sur 1 mois chez le rat, il a été observé moins de corps jaunes, une incidence accrue d'anœstrus et une diminution du poids utérin avec atrophie utérine. Ces effets ont été réversibles. Aucun effet sur les organes reproducteurs des femelles n'a été observé lors des études de toxicité sur 3 mois chez le rat et le singe à des doses correspondant à environ 3 fois (rate femelle) et 17 fois (singe femelle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le larotrectinib a été administré à des rats juvéniles du jour 7 suivant leur naissance (JSN) jusqu'au jour 70. Une mortalité avant sevrage (avant JSN 21) a été observée au niveau de dose élevé correspondant à 2,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. Des effets sur la croissance et le système nerveux ont été observés au niveau de dose correspondant à 0,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. La prise de poids corporel était diminuée chez les rats mâles et femelles avant le sevrage, et a augmenté après le sevrage chez les femelles à la fin de l'exposition, alors qu'une réduction de la prise de poids a été observée chez les mâles également après le sevrage, sans récupération. La diminution de la croissance chez les mâles a été associée à une puberté tardive. Une récupération partielle des effets sur le système nerveux (c'est-à-dire fonctionnalité altérée des pattes arrières et, probablement, augmentation de la fermeture des paupières) a été observée. Une diminution du taux de gestation a également été observée au niveau de doses élevées malgré des accouplements normaux.

### Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le larotrectinib.

Le larotrectinib n'a pas été mutagène dans le test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames) ou dans l'essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères. Le résultat pour le larotrectinib a été négatif dans le test *in vivo* de formation des micronoyaux chez la souris à la dose maximale tolérée de 500 mg/kg.

### Pharmacologie de sécurité

La pharmacologie de sécurité du larotrectinib a été évaluée dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo* ayant examiné les effets sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central, respiratoire et gastro-intestinal chez différentes espèces. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur les paramètres hémodynamiques ou les intervalles de l'ECG chez le singe télémétré à des expositions ( $C_{max}$ ) correspondant à environ 6 fois l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effets neurocomportementaux chez les animaux adultes (rats, souris, singes cynomolgus) à des expositions ( $C_{max}$ ) au moins 7 fois supérieures à l'exposition chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la fonction respiratoire chez le rat ; à des niveaux d'exposition ( $C_{max}$ ) au moins 8 fois supérieurs à l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Chez le rat, le larotrectinib a accéléré le transit intestinal et augmenté la sécrétion et l'acidité gastriques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

#### Encre d'impression

Gomme-laque

Laque aluminique d'indigotine (E 132)

Dioxyde de titane (E 171)

Propylène glycol (E 1520)

Diméticone

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène (PP) à fermeture de sécurité enfant, avec un opercule en polyéthylène (PE) thermosoudé.

Chaque boîte contient un flacon de 56 gélules.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VITRAKVI 20 mg/mL, solution buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution buvable contient du sulfate de larotrectinib équivalant à 20 mg de larotrectinib.

### Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution buvable contient 295 mg de saccharose, 22 mg de sorbitol, 1,6 mg de propylène glycol et 0,2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide jaune à orange.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*),

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VITRAKVI doit être initié par des médecins expérimentés dans l'administration des traitements anticancéreux.

La présence d'une fusion du gène *NTRK* doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par VITRAKVI.

### Posologie

#### *Adultes*

La dose recommandée chez l'adulte est de 100 mg de larotrectinib deux fois par jour, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

### *Population pédiatrique*

Chez les patients pédiatriques, la posologie est calculée en fonction de la surface corporelle. La dose recommandée chez les patients pédiatriques est de 100 mg/m<sup>2</sup> de larotrectinib deux fois par jour, en n'excédant pas 100 mg par prise, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

### *Oubli d'une dose*

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée. Le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue pour la prochaine prise. En cas de vomissement après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser.

### *Modifications posologiques*

En cas d'effets indésirables de grade 2, la poursuite du traitement peut être justifiée, toutefois une surveillance étroite est recommandée afin de prévenir toute aggravation de la toxicité. Les patients présentant des augmentations des ALAT et/ou ASAT de grade 2 doivent être surveillés à l'aide d'examens biologiques répétés toutes les une à deux semaine(s) après l'observation de la toxicité de grade 2 et jusqu'à sa résolution afin de déterminer si une interruption du traitement ou une réduction de la dose est nécessaire.

Pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 :

- Le traitement par VITRAKVI doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'effet indésirable ou jusqu'au retour à l'état initial ou à un grade 1. Le traitement doit être repris au niveau de modification posologique suivant si la résolution se produit dans les 4 semaines.
- Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté si un effet indésirable ne se résout pas dans les 4 semaines.

Les modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables**

<b>Modification posologique</b>	<b>Patients adultes et pédiatriques dont la surface corporelle est d'au moins 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Patients pédiatriques dont la surface corporelle est inférieure à 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Première</b>	75 mg deux fois par jour	75 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour
<b>Deuxième</b>	50 mg deux fois par jour	50 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour
<b>Troisième</b>	100 mg une fois par jour	25 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour

Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté chez les patients ne tolérant pas VITRAKVI après trois modifications posologiques.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La dose initiale de VITRAKVI doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) à sévère (stade Child-Pugh C). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

### *Co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4*

Si la co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est nécessaire, la dose de VITRAKVI doit être réduite de 50 %. Une fois que l'inhibiteur a été arrêté depuis 3 à 5 demi-vies d'élimination, le traitement par VITRAKVI doit être repris à la dose reçue avant l'initiation de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

### Mode d'administration

VITRAKVI est administré par voie orale.

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable ayant une biodisponibilité orale équivalente et pouvant être utilisées de manière interchangeable.

La solution buvable doit être administrée par voie orale à l'aide d'une seringue pour administration orale d'un volume de 1 mL ou de 5 mL, ou par voie entérale à l'aide d'une sonde d'alimentation nasogastrique.

- Pour les doses inférieures à 1 mL, une seringue de 1 mL doit être utilisée. Le volume de dose calculé doit être arrondi au 0,1 mL le plus proche.
- Pour les doses égales ou supérieures à 1 mL, une seringue de 5 mL doit être utilisée. Le volume de dose calculé doit être arrondi au 0,2 mL le plus proche.
- VITRAKVI ne doit pas être mélangé avec des solutions de nutrition entérale, s'il est administré à l'aide d'une sonde d'alimentation nasogastrique. Le mélange avec des solutions de nutrition entérale pourrait boucher la sonde.
- Pour les instructions concernant l'utilisation avec une seringue pour administration orale ou une sonde d'alimentation, voir rubrique 6.6.

La solution buvable peut être prise avec ou sans aliments, mais elle ne doit pas être prise en même temps que du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Efficacité parmi les différents types de tumeurs

Le bénéfice de VITRAKVI a été établi dans des essais à bras unique portant sur un échantillon relativement limité de patients dont la tumeur présentait une fusion du gène *NTRK*. Des effets favorables de VITRAKVI ont été observés sur la base du taux de réponse globale et de la durée de la réponse dans un nombre limité de types de tumeurs. Cet effet peut être différent quantitativement selon le type de tumeur, et en présence d'altérations génétiques concomitantes (voir rubrique 5.1). Pour ces raisons, VITRAKVI doit être utilisé uniquement lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique pour laquelle un bénéfice clinique a été établi, ou lorsque de telles options thérapeutiques ont été épuisées (c'est-à-dire, aucune option thérapeutique satisfaisante).



### Effets neurologiques

Des effets neurologiques tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la marche et des paresthésies ont été observés chez des patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les effets neurologiques sont apparus, pour la plupart, dans les 3 premiers mois du traitement. En fonction de l'intensité et de la persistance de ces symptômes, une réduction de la dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par VITRAKVI doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

### Augmentations des transaminases

Des augmentations des ALAT et ASAT ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib (voir rubrique 4.8). Les augmentations des ALAT et ASAT sont apparues, pour la plupart, dans les 3 premiers mois du traitement.

Il convient de surveiller la fonction hépatique, incluant les taux d'ALAT et d'ASAT, avant la première prise, une fois par mois pendant les 3 premiers mois du traitement et périodiquement pendant la suite du traitement, avec des tests plus fréquents chez les patients présentant des augmentations des transaminases. Le traitement par VITRAKVI doit être interrompu temporairement ou définitivement en fonction de la sévérité de ces augmentations. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose de VITRAKVI devra être modifiée lors de sa reprise (voir rubrique 4.2).

### Co-administration avec des inducteurs du CYP3A4/de la P-gp

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4/de la P-gp doit être évitée en raison d'un risque de diminution de l'exposition (voir rubrique 4.5).

### Contraception chez la femme et l'homme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

### Informations importantes concernant certains composants

Saccharose : peut être nocif pour les dents. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sorbitol : les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 mL, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Propylène glycol : l'administration concomitante avec tout substrat de l'alcool déshydrogénase tel que l'éthanol peut provoquer des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

Parahydroxybenzoate : peut provoquer des réactions allergiques (potentiellement retardées).

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Effets d'autres agents sur le larotrectinib

#### *Effet des inhibiteurs du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP sur le larotrectinib*

Le larotrectinib est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A, de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La co-administration de VITRAKVI avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP (par exemple, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télihydrothromycine, la troléandomycine, le voriconazole ou le pamplemousse) peut augmenter les concentrations plasmatiques du larotrectinib (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) à 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont 2,8 et 4,3 fois plus élevées, respectivement.

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec une dose unique de 600 mg de rifampicine (un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP), la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont 1,8 et 1,7 fois plus élevées, respectivement.

#### *Effet des inducteurs du CYP3A et de la P-gp sur le larotrectinib*

La co-administration de VITRAKVI avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A et de la P-gp (par exemple, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine ou le millepertuis) peut diminuer les concentrations plasmatiques du larotrectinib et doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration d'une dose unique de 100 mg de VITRAKVI avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp) à 600 mg deux fois par jour pendant 11 jours, la  $C_{max}$  et l'AUC du larotrectinib sont diminuées de 71 % et 81 %, respectivement. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet d'un inducteur modéré, néanmoins une diminution de l'exposition au larotrectinib est attendue.

### Effets du larotrectinib sur d'autres agents

#### *Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP3A*

Les données cliniques chez les sujets sains adultes indiquent que, suite à la co-administration de VITRAKVI (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours), la  $C_{max}$  et l'AUC du midazolam par voie orale sont 1,7 fois plus élevées que lorsque le midazolam est pris seul, ce qui suggère que le larotrectinib est un faible inhibiteur du CYP3A.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus ou le tacrolimus) chez les patients traités par VITRAKVI. Si l'utilisation concomitante de ces substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite est nécessaire chez les patients traités par VITRAKVI, une réduction de la dose des substrats du CYP3A peut s'avérer nécessaire en cas d'effets indésirables.

#### *Effet du larotrectinib sur les substrats du CYP2B6*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib induit le CYP2B6. La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2B6 (par exemple, le bupropion, l'éfavirenz) peut diminuer leur exposition.

#### *Effet du larotrectinib sur d'autres substrats de transporteur*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Aucune étude clinique portant sur les interactions avec les substrats de l'OATP1B1 n'a été réalisée. Par conséquent, une éventuelle augmentation de l'exposition aux substrats de l'OATP1B1 (par exemple, le valsartan et les statines) lors de la co-administration du larotrectinib ne peut pas être exclue.

#### *Effet du larotrectinib sur les substrats des enzymes régulées par le PXR*

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib peut induire des enzymes régulées par le PXR (par exemple, la famille des CYP2C et l'UGT). La co-administration du larotrectinib avec des substrats du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 (par exemple, le répaglinide, la warfarine, le tolbutamide ou l'oméprazole) peut diminuer leur exposition.

#### *Contraceptifs hormonaux*

Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Compte tenu de son mécanisme d'action, lorsque le larotrectinib est administré chez la femme enceinte, un risque pour le fœtus ne peut pas être exclu. Avant le début du traitement par VITRAKVI, un test de grossesse doit être effectué chez la femme en âge de procréer.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise. Il n'existe pas de données sur l'impact du larotrectinib sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques d'ajouter une contraception mécanique.

Il doit être conseillé aux hommes en capacité de procréer et à leur partenaire qui n'est pas enceinte mais en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par VITRAKVI et pendant au moins un mois après la dernière prise.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du larotrectinib chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect quant à une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VITRAKVI pendant la grossesse.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du larotrectinib/ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec VITRAKVI et pendant 3 jours après la dernière prise.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du larotrectinib sur la fertilité. Aucun effet pertinent sur la fertilité n'a été observé lors des études de toxicité à doses répétées (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

VITRAKVI a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et de la fatigue ont été observées chez les patients recevant le larotrectinib. Il s'agissait le plus souvent d'effets de grades 1 et 2 survenant au cours des 3 premiers mois de traitement. VITRAKVI est donc susceptible d'avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines au cours de cette période. Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par VITRAKVI ne les affecte pas négativement (voir rubrique 4.4).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

La tolérance de VITRAKVI a été évaluée chez 125 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* dans l'un des trois essais cliniques suivants : l'étude 1, 2 (« NAVIGATE ») et 3 (« SCOUT »). La durée médiane du traitement dans l'ensemble de la population de l'analyse de tolérance a été de 7,4 mois (compris entre : 0,03 et 40,7). La population de l'analyse de tolérance avait un âge médian de 45 ans (compris entre : 0,1 et 80) et était composée à 30% de patients pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) avec VITRAKVI ont été, par ordre décroissant de fréquence : fatigue (32 %), augmentation des ALAT (31 %), sensations vertigineuses (30 %), augmentation des ASAT (29 %), constipation (29 %), nausées (26 %), anémie (24 %) et vomissements (20 %).

La majorité des effets indésirables était de grade 1 ou 2. Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 4 : diminution du taux de neutrophiles (1,6 %) et augmentation des ALAT (< 1 %). Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 3 : anémie, augmentation du poids, fatigue, augmentation des ASAT, sensations vertigineuses, paresthésie, nausées, myalgie et diminution du taux de leucocytes. Tous les effets indésirables de grade 3 ayant été rapportés sont survenus chez moins de 5 % des patients, à l'exception de l'anémie (7 %).

Chez 3 % des patients, VITRAKVI a été définitivement arrêté en raison d'événements indésirables survenus sous traitement, qu'ils soient reliés ou non au médicament (un cas d'augmentation des ALAT, un cas d'augmentation des ASAT, un cas de perforation intestinale, un cas d'ictère et un cas d'occlusion de l'intestin grêle). Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose sont survenus, pour la plupart, dans les trois premiers mois du traitement.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par VITRAKVI sont présentés dans le Tableau 2 et dans le Tableau 3.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes ou d'organes.

Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/10), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à < 1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à < 1/1\ 000), très rare (< 1/10\ 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (n = 125)**

<b>Classe de systèmes ou d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Tous grades</b>	<b>Grades 3 et 4</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	
	Fréquent		Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) <sup>a</sup> Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Sensations vertigineuses Paresthésie	
	Fréquent	Troubles de la marche	Sensations vertigineuses Paresthésie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements	
	Fréquent	Dysgueusie	Nausées
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Myalgie Faiblesse musculaire	
	Fréquent		Myalgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	
	Fréquent		Fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)	
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) <sup>a</sup> Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)

<sup>a</sup> Des effets de grade 4 ont été rapportés.

**Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par VITRAKVI à la dose recommandée (n = 37) ; tous grades confondus**

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Nourrissons et tout-petits (n = 14) <sup>a</sup>	Enfants (n = 15) <sup>b</sup>	Adolescents (n = 8) <sup>c</sup>	Patients pédiatriques (n = 37)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent			Sensations vertigineuses Paresthésie	
	Fréquent		Paresthésie Troubles de la marche		Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Vomissements	Nausées Constipation Vomissements
	Fréquent		Dysgueusie		Dysgueusie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent			Myalgie Faiblesse musculaire	
	Fréquent		Myalgie		Myalgie Faiblesse musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	Fatigue		Fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale)	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines

	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines			
--	----------	---	--	--	--

<sup>a</sup> Nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois) : un cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) de grade 4 a été rapporté. Les cas de grade 3 incluait deux cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) et un cas d'anémie.

<sup>b</sup> Enfants (2 à 11 ans) : aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Un cas de grade 3 a été rapporté pour chacun des effets indésirables suivants : diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), paresthésie, myalgie et augmentation du poids (prise de poids anormale).

<sup>c</sup> Adolescents (12 à < 18 ans) : aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

## Description de certains effets indésirables

### *Effets neurologiques*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 125), les effets neurologiques avec le grade le plus élevé ont été de grade 3 et ont été observés chez trois patients (2 %). Il s'agissait de : sensations vertigineuses (un patient, < 1 %) et paresthésie (deux patients, 1,6 %). L'incidence globale a été de 30 % pour les sensations vertigineuses, 10 % pour la paresthésie et 3 % pour les troubles de la marche. Les effets neurologiques ayant conduit à une modification de la dose comportaient des sensations vertigineuses (2 %). Aucun de ces effets indésirables n'a entraîné l'arrêt du traitement. Dans tous les cas, les patients chez qui une activité anti-tumorale a été observée et chez qui une réduction de la dose a été nécessaire ont pu poursuivre le traitement à une dose réduite et/ou avec un schéma posologique réduit (voir rubrique 4.4).

### *Augmentations des transaminases*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 125), l'augmentation des transaminases dont le grade était le plus élevé a été une augmentation des ALAT de grade 4 chez 1 patient (< 1 %). Une augmentation des ALAT et ASAT de grade 3 a été observée chez 3 patients (2 %) et 2 patients (2 %), respectivement. La plupart des augmentations de grade 3 ont été transitoires et sont apparues au cours du premier ou du deuxième mois de traitement. Elles ont ensuite régressé au grade 1 lors des mois 3-4. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 2 ont été observées chez 9 patients (7 %) et 6 patients (5 %) respectivement, et des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 1 ont été observées chez 26 patients (21 %) et 28 patients (22 %) respectivement.

Des augmentations des ALAT et des ASAT conduisant à des modifications de la dose ont été observées chez 7 patients (6 %) et 6 patients (5 %), respectivement (voir rubrique 4.4). Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3-4.

## Informations supplémentaires concernant des populations particulières

### *Patients pédiatriques*

Parmi les 125 patients traités par VITRAKVI, 37 patients (30 %) étaient âgés de 28 jours à 18 ans. Parmi ces 37 patients, 38 % étaient âgés de 28 jours à < 2 ans (n = 14), 41 % étaient âgés de 2 ans à < 12 ans (n = 15), et 22 % étaient âgés de 12 ans à < 18 ans (n = 8). Le profil de tolérance dans la population pédiatrique (< 18 ans) était cohérent avec celui de la population adulte dans la nature des effets indésirables rapportés. Les effets indésirables ont été, pour la plupart, de grade 1 ou 2 en sévérité (voir Tableau 3) et se sont résolus sans modification de la dose ou interruption de VITRAKVI. Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez les adultes : vomissements (35 % versus 14 % chez les adultes), diminution du taux de leucocytes (22 % versus 9 % chez les adultes), diminution du taux de neutrophiles (30 % versus 7 % chez les adultes), augmentation des phosphatases alcalines sanguines (14 % versus 2 % chez les adultes) et augmentation des transaminases (ALAT : 41 % versus 27 % chez les adultes et ASAT : 35 % versus 26 % chez les adultes).

### *Patients âgés*

Parmi les 125 patients dans la population globale pour l'analyse de la tolérance qui ont reçu VITRAKVI, 28 patients (22 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 8 patients (6 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Le profil de tolérance chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) est cohérent avec celui des patients plus jeunes ( $< 65$  ans). Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus : troubles de la marche (17 % versus 3 % chez les moins de 65 ans), et augmentation des phosphatases alcalines sanguines (4 % versus 2 % chez les moins de 65 ans).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage avec VITRAKVI est limitée. Les symptômes d'un surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent mettre en œuvre des mesures générales de support et traiter les symptômes.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01XE53.

### Mécanisme d'action

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Il a été conçu de manière rationnelle afin d'éviter une activité sur d'autres kinases. Le larotrectinib cible la famille des protéines TRK, incluant TRKA, TRKB et TRKC qui sont codées respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Dans un large panel d'essais sur enzymes purifiées, le larotrectinib a inhibé les protéines TRKA, TRKB et TRKC avec des valeurs de la  $CI_{50}$  comprises entre 5 et 11 nM. La seule autre activité kinase a été observée à des concentrations 100 fois plus élevées. Dans des modèles tumoraux *in vitro* et *in vivo*, le larotrectinib a montré une activité anti-tumorale dans des cellules avec une activation constitutive des protéines TRK résultant de fusions de gènes, d'une délétion d'un domaine de régulation des protéines, ou dans des cellules présentant une surexpression de la protéine TRK.

Les fusions de gènes résultant de réarrangements chromosomiques des gènes humains *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* entraînent la synthèse de protéines de fusion TRK oncogéniques. Ces protéines chimériques sont exprimées de manière aberrante et ont une activité kinase constitutive qui active anormalement les voies de signalisation cellulaires qui sont impliquées dans la prolifération et la survie cellulaires, aboutissant à des tumeurs cancéreuses avec fusion *NTRK*.

Des mutations de résistance acquise ont été observées après progression au cours de traitement par inhibiteur de TRK. Le larotrectinib présentait une activité minimale sur des lignées cellulaires avec des mutations ponctuelles du domaine kinase TRKA, incluant la mutation de résistance acquise identifiée cliniquement G595R. Les mutations ponctuelles du domaine kinase TRKC associées à une résistance acquise au larotrectinib identifiée cliniquement, incluent G623R, G696A et F617L.

Les causes moléculaires de la résistance primaire au larotrectinib ne sont pas connues. Ainsi, l'éventuel effet de la présence d'une altération oncogénique concomitante en plus d'une fusion du gène *NTRK* sur l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK n'est pas connu. L'impact de toute



altération génomique concomitante mesuré sur l'efficacité du larotrectinib est présenté ci-dessous (voir rubrique « Efficacité clinique »).

### Effet pharmacodynamique

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Chez 36 sujets sains adultes recevant des doses uniques comprises entre 100 mg et 900 mg, VITRAKVI n'a pas entraîné d'allongement de l'espace QT cliniquement pertinent. La dose de 200 mg correspond à une exposition maximale ( $C_{max}$ ) similaire à celle observée avec le larotrectinib 100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Un raccourcissement du QTcF a été observé lors de l'administration de VITRAKVI, l'effet maximal moyen ayant été observé entre 3 et 24 heures après la  $C_{max}$ , avec une réduction de la moyenne géométrique du QTcF par rapport à l'inclusion de -13,2 msec (compris entre -10 et -15,6 msec). La pertinence de cette observation sur le plan clinique n'a pas été établie.

### Efficacité clinique

#### *Résumé des études*

L'efficacité et la tolérance de VITRAKVI ont été évaluées dans trois études cliniques multicentriques, ouvertes, à simple bras, chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer (voir Tableau 4). Les études étaient en cours au moment de l'autorisation de VITRAKVI.

Des patients avec ou sans fusion documentée du gène *NTRK* ont pu participer aux études 1 et 3 (« SCOUT »). Les patients inclus dans l'étude 2 (« NAVIGATE ») devaient être atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*. Les données d'efficacité sont issues de l'analyse principale poolée portant sur 3 études et incluant 93 patients atteints d'un cancer avec fusion *NTRK*, qui devaient présenter une tumeur mesurable selon les critères RECIST v1.1, ne pas présenter de tumeur primitive du SNC et avoir reçu au moins une dose de larotrectinib. Ces patients devaient également avoir reçu une thérapie standard antérieure adaptée à leur type de tumeur et au stade de la maladie ou, selon l'avis de l'investigateur, être candidats à une chirurgie radicale (telle que l'amputation d'un membre, une résection faciale ou une intervention entraînant la paralysie), ou susceptibles de ne pas tolérer ou de ne tirer aucun bénéfice cliniquement significatif des thérapies standards disponibles dans le cadre d'une maladie avancée. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR), tels que déterminés en aveugle par un comité indépendant d'évaluation des données (IRC, pour *Independent Review Committee*).

De plus, 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC, mesurable à l'inclusion, ont été traités dans le cadre de l'étude 2 (« NAVIGATE ») et de l'étude 3 (« SCOUT »). Tous les patients atteints d'une tumeur primitive du SNC avaient reçu un traitement anticancéreux antérieur (chirurgie, radiothérapie et/ou thérapie systémique antérieure). Les réponses tumorales ont été évaluées par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1.

La fusion du gène *NTRK* a été identifiée à l'aide des tests moléculaires suivants : le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 98 patients, la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) chez 1 patient et l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) chez 6 patients – tels que réalisés couramment dans des laboratoires certifiés.

**Tableau 4 : Études cliniques incluses dans les analyses de l'efficacité dans les tumeurs solides et les tumeurs primitives du SNC**

Nom de l'étude, plan de l'étude, et population de patients	Dose et formulation	Types de tumeurs incluses dans l'analyse d'efficacité	n
<p><b>Étude 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 1, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs avec fusion du gène <i>NTRK</i> requises pour la phase d'expansion</li> <li>Patients adultes (<math>\geq 18</math> ans) atteints de tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i></li> </ul>	Doses allant jusqu'à 200 mg une ou deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Glandes salivaires (n = 3) GIST (n = 2) <sup>a</sup> CPNPC (n = 1) <sup>c</sup> Sarcomes des tissus mous (n = 1) Thyroïde (n = 1)	8
<p><b>Étude 2 « NAVIGATE »</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 2 internationale, ouverte, de type « basket »</li> <li>Patients adultes et pédiatriques <math>\geq 12</math> ans atteints de tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Glandes salivaires (n = 14) Thyroïde (n = 9) <sup>b</sup> Sarcomes des tissus mous (n = 9) Colorectal (n = 6) Mélanome (n = 6) CPNPC (n = 5) <sup>b, c</sup> Primitive du SNC (n = 4) GIST (n = 2) <sup>a</sup> Voies biliaires (n = 2) CPPC (n = 1) <sup>b, d</sup> Appendice (n = 1) Sein (n = 1) Ostéosarcome (n = 1) Pancréas (n = 1)	62
<p><b>Étude 3 « SCOUT »</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Étude de phase 1/2 internationale, ouverte, d'escalade de dose et étude d'expansion ; tumeurs solides avancées avec fusion du gène <i>NTRK</i>, y compris fibrosarcome infantile localement avancé, requises pour la cohorte d'expansion de la phase 2</li> <li>Patients pédiatriques <math>\geq 1</math> mois à 21 ans atteints d'un cancer avancé ou d'une tumeur primitive du SNC</li> </ul>	Doses allant jusqu'à 100 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour (gélules à 25 mg ou 100 mg, ou solution buvable à 20 mg/mL)	Fibrosarcome infantile (n = 13) Sarcomes des tissus mous (n = 11) Primitive du SNC (n = 5) Ostéosarcome (n = 1) Néphrome mésoblastique congénital (n = 1) Mélanome (n = 1)	32
Nombre total de patients (n)*			102

\* Comprend 93 patients pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par le comité indépendant d'évaluation des données et 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC (notamment gliome, glioblastome et astrocytome) pour lesquels la réponse tumorale a été évaluée par l'investigateur.

<sup>a</sup> GIST : tumeur stromale gastro-intestinale

<sup>b</sup> Métastases cérébrales observées chez un patient atteint d'un cancer de la thyroïde, un patient atteint d'un CPNPC et un patient atteint d'un CPPC.

<sup>c</sup> CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules

<sup>d</sup> CPPC : cancer du poumon à petites cellules

Les caractéristiques à l'inclusion pour l'ensemble des 93 patients atteints de tumeurs solides avec fusion du gène *NTRK* étaient les suivantes : âge médian 41 ans (compris entre : 0,1 et 78 ans) ; 30 % < 18 ans, et 70 %  $\geq 18$  ans ; 70 % de caucasiens et 53 % de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (89 %) ou 2 (11 %). Quarante-vingt-dix-sept pour cent des patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. Parmi

eux, 77 % avaient reçu une thérapie systémique antérieure, avec une médiane de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu. Vingt-trois pour cent de tous les patients n'avaient reçu aucune thérapie systémique antérieure. Les types de tumeurs les plus fréquents étaient les sarcomes des tissus mous (23 %), les tumeurs des glandes salivaires (18 %), le fibrosarcome infantile (14 %), le cancer de la thyroïde (11 %), les cancers du poumon et le mélanome (8 % chacun), et le cancer du côlon (6 %). Les caractéristiques à l'inclusion pour les 9 patients atteints d'une tumeur primitive du SNC avec fusion du gène *NTRK* et évalués par l'investigateur étaient les suivantes : âge médian de 12 ans (compris entre : 2 et 79 ans) ; 6 patients de < 18 ans et 3 patients de ≥ 18 ans ; 8 patients caucasiens et 5 patients de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (8 patients) ou 2 (1 patient). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur cancer, défini comme une chirurgie, une radiothérapie ou une thérapie systémique. La médiane était de 1 schéma de thérapie systémique antérieure reçu.

#### Résultats pour l'efficacité

Les résultats d'efficacité (taux de réponse globale, durée de la réponse et délai avant la première réponse) de l'analyse principale poolée (n = 93), et avec l'addition post-hoc des tumeurs primitives du SNC (n = 9) résultant d'une population poolée (n = 102), sont présentés dans le Tableau 5 et le Tableau 6.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité poolés pour les tumeurs solides incluant et excluant les tumeurs primitives du SNC**

Paramètre d'efficacité	Analyse pour les tumeurs solides excluant les tumeurs primitives du SNC (n = 93) <sup>a</sup>	Analyse pour les tumeurs solides incluant les tumeurs primitives du SNC (n = 102) <sup>a,b</sup>
Taux de réponse globale (TRG) % (n) [IC à 95 %]	72 % (67) [62 ; 81]	67 % (68) [57 ; 76]
Réponse complète (RC)	16 % (15)	15 % (15)
Réponse complète chirurgicale <sup>c</sup>	1 % (1)	1 % (1)
Réponse partielle (RP)	55 % (51)	51 % (52)
Délai avant la première réponse (médiane, mois) [fourchette]	1,81 [0,95 ; 14,55]	1,81 [0,95 ; 14,55]
Durée de la réponse (médiane, mois) [fourchette] % avec une durée ≥ 6 mois % avec une durée ≥ 12 mois	Na [1,6+ ; 38,7+] 88 % 75 %	Na [1,6+ ; 38,7+] 88 % 75 %

Na : non atteint

+ signifie « en cours ».

<sup>a</sup> Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1 pour les tumeurs solides à l'exception des tumeurs primitives du SNC (93 patients).

<sup>b</sup> Évaluation de l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1 pour les tumeurs primitives du SNC (9 patients).

<sup>c</sup> Un patient pédiatrique (âgé de 6 mois à l'inclusion) atteint de fibrosarcome infantile localement avancé non résecable avec réponse complète chirurgicale.

**Tableau 6 : Taux de réponse globale et durée de la réponse par type de tumeur**

Type de tumeur	Patients (n = 102)	TRG		Durée de la réponse	
		%	IC à 95 %	≥ 12 mois	Fourchette (mois)
Sarcomes des tissus mous <sup>a</sup>	21	81 %	58 % ; 95 %	78 %	1,9+ ; 38,7+
Glandes salivaires <sup>a</sup>	17	88 %	64 % ; 99 %	91 %	3,7+ ; 33,7+
Fibrosarcome infantile <sup>a</sup>	13	92 %	64 % ; 100 %	60 %	1,6+ ; 17,3+
Thyroïde <sup>a</sup>	10	70 %	35 % ; 93 %	86 %	3,7 ; 29,8+
SNC, primitive <sup>b</sup>	9	11 %	0 % ; 48 %	Na	2,0+
Poumon <sup>a</sup>	7	71 %	29 % ; 96 %	75 %	7,4+ ; 25,8+
Mélanome <sup>a</sup>	7	43 %	10 % ; 82 %	50 %	1,9+ ; 23,2+
Côlon <sup>a</sup>	6	33 %	4 % ; 78 %	Na	5,6 ; 9,2+
Tumeur stromale gastro-intestinale <sup>a</sup>	4	100 %	40 % ; 100 %	67 %	7,4+ ; 20,0+
Ostéosarcome <sup>a</sup>	2	50 %	1 % ; 99 %	0 %	9,5
Cholangiocarcinome <sup>a</sup>	2	MS, NE	NA	NA	NA
Néphrome mésoblastique congénital <sup>a</sup>	1	100 %	3 % ; 100 %	Na	9,8+
Appendice <sup>a</sup>	1	MS	NA	NA	NA
Sein <sup>a, c</sup>	1	PM	NA	NA	NA
Pancréas <sup>a</sup>	1	MS	NA	NA	NA

TRG : taux de réponse globale

DR : durée de la réponse

NA : non applicable en raison d'un nombre faible de patients ou d'un manque de réponse

NE : non évaluable

Na : non atteint

PM : progression de la maladie

MS : maladie stable

+ signifie « en cours »

<sup>a</sup> Analyse du comité indépendant d'évaluation des données selon les critères RECIST v1.1

<sup>b</sup> Les patients atteints d'une tumeur primitive du SNC ont été évalués par l'investigateur selon les critères RANO ou RECIST v1.1

<sup>c</sup> non sécrétoire

Étant donné la rareté du cancer avec fusion *NTRK*, des patients atteints de divers types de tumeurs ont été évalués, avec un nombre limité de patients pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude au niveau de l'estimation des TRG par type de tumeur. Le taux de réponse globale (TRG) dans la population globale peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

Dans la sous-population adulte (n = 65), le TRG était de 68 %. Dans la sous-population pédiatrique (n = 28), le TRG était de 82 %.

Chez 85 patients ayant bénéficié d'une caractérisation moléculaire élargie avant le traitement par larotrectinib, le TRG était de 58 % chez 48 patients qui présentaient d'autres altérations génomiques en plus d'une fusion du gène *NTRK*, et le TRG était de 84 % chez 37 patients qui ne présentaient aucune autre altération génomique.

#### Ensemble de l'analyse principale poolée

L'ensemble de l'analyse principale poolée comportait 93 patients et ne comprenait pas les tumeurs primitives du SNC. La durée médiane de traitement a été de 12,1 mois (compris entre : 0,66 et 40,7 mois) à la date limite de clôture des données en juillet 2018. Cinquante-deux pour cent des patients ont reçu VITRAKVI pendant 12 mois ou plus, et 30 % ont reçu VITRAKVI pendant 18 mois ou plus ; le suivi était en cours au moment de l'analyse.

Au moment de l'analyse, la médiane de la durée de réponse n'avait pas été atteinte car 75 % des patients avaient une réponse en cours. Le pourcentage de réponses d'une durée de 6 mois ou plus était estimé à 88 % et le pourcentage de réponses d'une durée de 12 mois ou plus était estimé à 75 %. Quarante-vingt-huit pour cent (88 %) des patients traités [IC à 95 % : 81–95] étaient en vie un an après le début du traitement. La médiane de la survie sans progression n'avait pas été atteinte au moment de l'analyse.

La variation médiane de la taille de la tumeur dans l'ensemble de l'analyse principale poolée correspond à une diminution de 66 %.

#### Patients atteints de tumeurs primitives du SNC

À la date limite de clôture des données, la réponse était évaluable par l'investigateur chez 8 patients parmi les 9 patients inclus atteints d'une tumeur primitive du SNC. Une réponse partielle a été observée chez 1 patient. À la date limite de clôture des données, la durée du traitement était comprise entre 2,8 et 9,2 mois et le traitement était en cours chez 6 patients sur 9.

#### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les patients atteints de cancer qui ont reçu des gélules de VITRAKVI, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) du larotrectinib dans le plasma a été atteinte environ 1 heure après la prise. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) a été d'environ 3 heures et l'état d'équilibre a été atteint en 8 jours avec une accumulation systémique par un facteur 1,6. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour, la moyenne arithmétique ( $\pm$  écart type) de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre et l'AUC quotidienne chez l'adulte ont été de  $914 \pm 445$  ng/mL et de  $5410 \pm 3813$  ng\*h/mL, respectivement. Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces CYP soit affectée.

Des études *in vitro* indiquent que le larotrectinib n'inhibe pas les transporteurs BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes, et il est peu probable que la clairance des substrats de ces transporteurs soit affectée.

#### Absorption

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable.

La biodisponibilité absolue moyenne du larotrectinib était de 34 % (compris entre : 32 % et 37 %) suite à une prise unique orale de 100 mg. Chez les sujets sains adultes, l'AUC du larotrectinib en solution buvable était similaire à celle de la gélule, avec une  $C_{max}$  36 % plus élevée avec la solution buvable.

Chez les sujets sains ayant reçu VITRAKVI après un repas à forte teneur lipidique et hautement calorique, la  $C_{max}$  du larotrectinib était environ 35 % moins élevée que celle mesurée après une nuit à jeun, et il n'y a pas eu d'effet sur l'AUC.

#### *Effet des agents qui augmentent le pH gastrique sur le larotrectinib*

La solubilité du larotrectinib est dépendante du pH. Des études *in vitro* montrent que dans des volumes de liquide similaires à ceux du tractus gastro-intestinal, le larotrectinib est entièrement soluble sur toute la fourchette de pH du tractus gastro-intestinal. Ainsi, il est peu probable que le larotrectinib soit sensible à des agents qui modifient le pH.

## Distribution

Le volume de distribution moyen du larotrectinib chez des sujets sains adultes était de 48 L suite à l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg, ce qui indique une distribution modérée dans les tissus depuis le plasma. La liaison du larotrectinib aux protéines du plasma humain *in vitro* était d'environ 70 %, indépendamment de la concentration du médicament. Le rapport entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique était d'environ 0,9.

## Biotransformation

Le larotrectinib est principalement métabolisé par l'intermédiaire du CYP3A4/5 *in vitro*. Suite à l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, les principaux composants médicamenteux radioactifs en circulation sont le larotrectinib sous forme inchangée (19 %) et un O-glucuronide, formé par la perte de la fraction hydroxypyrrolidine-urée (26 %).

## Élimination

La demi-vie du larotrectinib dans le plasma de patients atteints de cancer ayant reçu 100 mg de VITRAKVI deux fois par jour a été d'environ 3 heures. La clairance (CL) moyenne du larotrectinib a été d'environ 34 L/h suite à l'administration intraveineuse d'un micro-traceur IV en même temps qu'une dose orale de 100 mg de VITRAKVI.

## Excrétion

Suite à l'administration orale d'une dose de 100 mg de larotrectinib radiomarqué chez des sujets sains adultes, 58 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 39 % a été récupérée dans les urines. Lorsqu'un micro-traceur IV a été administré en même temps qu'une dose orale de 100 mg de larotrectinib, 35 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces et 53 % a été récupérée dans les urines. La proportion de médicament excrétée sous forme inchangée dans les urines était de 29 % après l'administration du micro-traceur IV, indiquant que l'excrétion rénale directe représente 29 % de la clairance totale.

## Linéarité/non-linéarité

Chez des sujets sains adultes, après une dose unique, l'aire sous la courbe (AUC) pour la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration maximale ( $C_{\max}$ ) du larotrectinib dans le plasma ont été proportionnelles à la dose jusqu'à 400 mg et légèrement plus que proportionnelles à la dose pour des doses allant de 600 à 900 mg.

## Populations particulières

### *Patients pédiatriques*

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'exposition ( $C_{\max}$  et AUC) chez les patients pédiatriques (1 mois à < 3 mois d'âge) à la dose recommandée de 100 mg/m<sup>2</sup> et n'excédant pas 100 mg deux fois par jour était trois fois supérieure à celle chez l'adulte ( $\geq 18$  ans d'âge) après une dose de 100 mg deux fois par jour. À la dose recommandée, la  $C_{\max}$  chez les patients pédiatriques ( $\geq 3$  mois à < 12 ans d'âge) était supérieure à celle chez l'adulte, tandis que l'AUC était similaire à celle chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 12 ans, à la dose recommandée, la  $C_{\max}$  et l'AUC seront vraisemblablement similaires à celles observées chez l'adulte.

Les données définissant l'exposition chez le jeune enfant (1 mois à < 6 ans d'âge), à la dose recommandée, sont limitées (n = 33).

### *Patients âgés*

Les données chez les patients âgés sont limitées. Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour 2 patients âgés de plus de 65 ans.

### *Insuffisance hépatique*

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A), modérée (stade Child-Pugh B) et sévère (stade Child-Pugh C), et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction hépatique normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, l'AUC<sub>0-inf</sub> du larotrectinib a été 1,3 ; 2 et 3,2 fois plus élevée respectivement par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub> était également légèrement plus élevée d'un facteur 1,1 ; 1,1 et 1,5 respectivement.

### *Insuffisance rénale*

Une étude de pharmacocinétique a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse et chez des sujets sains adultes témoins avec une fonction rénale normale, appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de larotrectinib. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la C<sub>max</sub> et l'AUC<sub>0-inf</sub> du larotrectinib ont été 1,25 et 1,46 fois plus élevées respectivement par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

### *Autres populations particulières*

Le sexe ne semble pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du larotrectinib. Les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur l'exposition systémique au larotrectinib.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité systémique

La toxicité systémique a été évaluée dans des études chez le rat et le singe suite à des administrations orales une fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 3 mois. Des lésions cutanées limitant la dose ont été observées uniquement chez le rat et ont été la principale cause de mortalité et de morbidité. Les lésions cutanées n'ont pas été observées chez le singe.

Des signes cliniques d'une toxicité gastro-intestinale dose-limitante ont été observés chez le singe.

Une toxicité sévère (dose hautement toxique chez 10 % des animaux) a été observée chez le rat à des doses correspondant à 1 à 2 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Aucune toxicité systémique notable n'a été observée chez le singe à des doses correspondant à plus de 10 fois l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

### Embryotoxicité / tératogénicité

Le larotrectinib n'a pas été tératogène ou embryotoxique suite à des administrations quotidiennes au cours de la période d'organogenèse chez la rate et la lapine gravides à des doses toxiques pour la mère, c'est-à-dire des doses correspondant à 32 fois (rate) et 16 fois (lapine) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Le larotrectinib traverse la barrière placentaire chez les deux espèces.

### Toxicité sur la reproduction

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le larotrectinib. Dans les études de toxicité sur 3 mois, le larotrectinib n'a pas eu d'effet histologique sur les organes reproducteurs des mâles chez le rat et le singe aux doses les plus élevées testées, correspondant à environ 7 fois (rat mâle) et 10 fois (singe mâle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Par ailleurs, le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la spermatogenèse chez le rat.

Dans une étude à doses répétées sur 1 mois chez le rat, il a été observé moins de corps jaunes, une incidence accrue d'anœstrus et une diminution du poids utérin avec atrophie utérine. Ces effets ont été

réversibles. Aucun effet sur les organes reproducteurs des femelles n'a été observé lors des études de toxicité sur 3 mois chez le rat et le singe à des doses correspondant à environ 3 fois (rate femelle) et 17 fois (singe femelle) l'AUC chez l'être humain à la dose clinique recommandée.

Le larotrectinib a été administré à des rats juvéniles du jour 7 suivant leur naissance (JSN) jusqu'au jour 70. Une mortalité avant sevrage (avant JSN 21) a été observée au niveau de dose élevé correspondant à 2,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. Des effets sur la croissance et le système nerveux ont été observés au niveau de dose correspondant à 0,5 à 4 fois l'AUC à la dose recommandée. La prise de poids corporel était diminuée chez les rats mâles et femelles avant le sevrage, et a augmenté après le sevrage chez les femelles à la fin de l'exposition, alors qu'une réduction de la prise de poids a été observée chez les mâles également après le sevrage, sans récupération. La diminution de la croissance chez les mâles a été associée à une puberté tardive. Une récupération partielle des effets sur le système nerveux (c'est-à-dire fonctionnalité altérée des pattes arrières et, probablement, augmentation de la fermeture des paupières) a été observée. Une diminution du taux de gestation a également été observée au niveau de doses élevées malgré des accouplements normaux.

### Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le larotrectinib.

Le larotrectinib n'a pas été mutagène dans le test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames) ou dans l'essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères. Le résultat pour le larotrectinib a été négatif dans le test *in vivo* de formation des micronoyaux chez la souris à la dose maximale tolérée de 500 mg/kg.

### Pharmacologie de sécurité

La pharmacologie de sécurité du larotrectinib a été évaluée dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo* ayant examiné les effets sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central, respiratoire et gastro-intestinal chez différentes espèces. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur les paramètres hémodynamiques ou les intervalles de l'ECG chez le singe télémétré à des expositions ( $C_{max}$ ) correspondant à environ 6 fois l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effets neurocomportementaux chez les animaux adultes (rats, souris, singes cynomolgus) à des expositions ( $C_{max}$ ) au moins 7 fois supérieures à l'exposition chez l'être humain. Le larotrectinib n'a pas eu d'effet sur la fonction respiratoire chez le rat ; à des niveaux d'exposition ( $C_{max}$ ) au moins 8 fois supérieurs à l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Chez le rat, le larotrectinib a accéléré le transit intestinal et augmenté la sécrétion et l'acidité gastriques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau purifiée  
Saccharose  
Hydroxypropylbétadex  
Glycérol (E 422)  
Sorbitol (E 420)  
Citrate de sodium (E 331)  
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (E 339)  
Acide citrique (E 330)  
Propylène glycol (E 1520)  
Sorbate de potassium (E 202)  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)  
Arôme d'agrumes  
Arôme naturel



## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture : 30 jours.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun (type III) muni d'un bouchon en polypropylène (PP) à fermeture de sécurité enfant, avec un opercule en polyéthylène (PE) soudé.

Chaque boîte contient un flacon de 100 mL de solution buvable.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Instructions d'utilisation :

#### *Seringue pour administration orale*

- Utiliser une seringue pour administration orale adaptée marquée CE et un adaptateur pour flacon (28 mm de diamètre), s'il y a lieu.
  - Pour les volumes inférieurs à 1 mL, utiliser une seringue pour administration orale de 1 mL avec des graduations tous les 0,1 mL.
  - Pour les volumes égaux ou supérieurs à 1 mL, utiliser une seringue pour administration orale de 5 mL avec des graduations tous les 0,2 mL.
- Ouvrir le flacon : appuyer sur le bouchon du flacon et le tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Insérer l'adaptateur pour flacon dans le col du flacon et s'assurer qu'il est bien fixé.
- Prendre la seringue pour administration orale et s'assurer que le piston est complètement enfoncé. Placer la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur. Retourner le flacon.
- Remplir la seringue pour administration orale avec une petite quantité de solution en tirant le piston vers le bas, puis pousser à nouveau le piston vers le haut pour éliminer les bulles.
- Tirer le piston vers le bas jusqu'au trait de graduation correspondant à la quantité de médicament prescrite, en mL.
- Remettre le flacon à l'endroit et retirer la seringue pour administration orale de l'adaptateur.
- Appuyer lentement sur le piston, en orientant le liquide vers l'intérieur de la joue pour permettre une déglutition naturelle.
- Refermer le flacon avec le bouchon d'origine (en laissant l'adaptateur en place).

### *Sonde d'alimentation nasogastrique*

- Utiliser une sonde d'alimentation nasogastrique adaptée. Le diamètre extérieur de la sonde doit être choisi en fonction des caractéristiques du patient. Les diamètres, longueurs et volumes d'amorçage dérivés habituels sont présentés dans le Tableau 7.
- L'alimentation doit être arrêtée et la sonde doit être rincée avec au moins 10 mL d'eau. Nota : voir les exceptions concernant les nouveau-nés et les patients soumis à des restrictions liquidiennes dans l'alinéa ci-dessous.
- Une seringue adaptée doit être utilisée pour administrer VITRAKVI dans la sonde d'alimentation nasogastrique.  
La sonde doit être à nouveau rincée avec au moins 10 mL d'eau afin de s'assurer de l'administration de VITRAKVI et de bien la nettoyer.  
Les nouveau-nés et les enfants soumis à des restrictions liquidiennes peuvent nécessiter un volume de rinçage minimal de 0,5 à 1 mL, ou un rinçage à l'air lors de l'administration de VITRAKVI.
- Redémarrer l'alimentation.

**Tableau 7 : Dimensions de la sonde recommandées en fonction du groupe d'âge**

<b>Patient</b>	<b>Diamètre de la sonde pour les alimentations standard</b>	<b>Diamètre de la sonde pour les alimentations haute densité</b>	<b>Longueur de la sonde (cm)</b>	<b>Volume d'amorçage de la sonde (mL)</b>
Nouveau-né	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Enfant	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adulte	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/mL solution buvable

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 juin 2024
Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans.	31 mars 2027
Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 septembre 2021

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 25 mg gélules  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib, équivalent à 25 mg de larotrectinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
**Gélules à avaler en entier.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VITRAKVI 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 25 mg gélules  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib, équivalant à 25 mg de larotrectinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Gélules à avaler en entier.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 100 mg gélules  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib, équivalent à 100 mg de larotrectinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
**Gélules à avaler en entier.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VITRAKVI 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 100 mg gélules  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate de larotrectinib, équivalant à 100 mg de larotrectinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Gélules à avaler en entier.**  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 20 mg/mL solution buvable  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL de solution buvable contient du sulfate de larotrectinib, équivalant à 20 mg de larotrectinib.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : saccharose, E 420, E 1520, E 218. Lire la notice avant utilisation.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 mL de solution buvable

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 30 jours après ouverture.

### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

### **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

### **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/003



**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VITRAKVI 20 mg/mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

VITRAKVI 20 mg/mL solution buvable  
larotrectinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque mL de solution buvable contient du sulfate de larotrectinib, équivalant à 20 mg de larotrectinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient : saccharose, E 420, E 1520, E 218. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 mL de solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 30 jours après ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1385/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**VITRAKVI 25 mg, gélules**  
**VITRAKVI 100 mg, gélules**  
larotrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée en partant du principe que c'est la personne qui prend le médicament qui la lit. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, merci de remplacer « vous » par « votre enfant » partout.

### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que VITRAKVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VITRAKVI
3. Comment prendre VITRAKVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VITRAKVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que VITRAKVI et dans quels cas est-il utilisé

##### Dans quels cas VITRAKVI est-il utilisé

VITRAKVI contient une substance active appelée larotrectinib.

Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter des tumeurs solides (cancers) qui peuvent être localisées dans différentes parties du corps et qui sont dues à une modification du gène NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*).

VITRAKVI est uniquement utilisé

- lorsque ces cancers sont à un stade avancé ou se sont propagés à d'autres parties du corps, ou lorsqu'une intervention chirurgicale visant à retirer le cancer risquerait d'entraîner de graves complications, **et**
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Avant de vous donner VITRAKVI, votre médecin fera réaliser un test pour vérifier que vous présentez bien la modification du gène NTRK.

### **Comment VITRAKVI agit-il**

Chez les patients dont le cancer est dû à une modification du gène NTRK, cette modification pousse le corps à produire une protéine anormale appelée « fusion TRK ». La protéine de fusion TRK peut provoquer la croissance incontrôlée des cellules et le cancer. VITRAKVI bloque l'action des protéines de fusion TRK et peut ainsi ralentir ou arrêter la croissance du cancer. Il pourrait également faire diminuer la taille du cancer.

Si vous avez des questions sur le fonctionnement de VITRAKVI ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez interroger votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VITRAKVI**

### **Ne prenez jamais VITRAKVI si**

- vous êtes allergique au larotrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Examens et vérifications**

VITRAKVI peut augmenter la quantité des enzymes hépatiques, appelées ALAT et ASAT, qui sont présentes dans votre sang. Votre médecin fera réaliser des tests sanguins avant et pendant le traitement pour surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT, et pour contrôler le fonctionnement de votre foie.

### **Autres médicaments et VITRAKVI**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car certains médicaments peuvent modifier l'effet de VITRAKVI et VITRAKVI peut modifier l'effet des autres médicaments.

En particulier, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques ou bactériennes, appelés itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, troléandomycine ;
- un médicament utilisé pour traiter le syndrome de Cushing, appelé kétoconazole ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, appelés atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutine, éfavirenz ;
- un médicament utilisé pour traiter la dépression, appelé néfazodone ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, appelés phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ;
- un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression, appelé millepertuis ;
- un médicament utilisé pour traiter la tuberculose, appelé rifampicine ;
- un médicament utilisé pour soulager les fortes douleurs, appelé alfentanil ;
- des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe suite à une greffe d'organe, appelés ciclosporine, sirolimus, tacrolimus ;
- un médicament utilisé pour traiter des anomalies du rythme cardiaque, appelé quinidine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les migraines, appelés dihydroergotamine, ergotamine ;
- un médicament utilisé pour traiter la douleur chronique, appelé fentanyl ;
- un médicament utilisé pour contrôler les tics moteurs et vocaux, appelé pimozide ;
- un médicament utilisé pour aider à arrêter de fumer, appelé bupropion ;
- des médicaments utilisés pour réduire les taux de sucre dans le sang, appelés répaglinide, tolbutamide ;
- un médicament qui prévient la formation de caillots sanguins, appelé warfarine ;
- un médicament utilisé pour réduire la quantité d'acide produit dans l'estomac, appelé oméprazole ;

- un médicament utilisé pour aider à corriger l'hypertension artérielle, appelé valsartan ;
- un groupe de médicaments utilisés pour aider à diminuer le cholestérol, appelé les statines ;
- un médicament à base d'hormones utilisé pour la contraception, voir la rubrique « Contraception chez la femme et l'homme » ci-dessous.

Si vous êtes dans l'une de ces situations (ou en cas de doute), parlez-en avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### **VITRAKVI avec des aliments et boissons**

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez VITRAKVI. Ceux-ci peuvent augmenter la quantité de VITRAKVI dans votre corps.

### **Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser VITRAKVI pendant la grossesse car les effets de VITRAKVI sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament et pendant 3 jours après la dernière prise car nous ne savons pas si VITRAKVI est excrété dans le lait maternel.

### **Contraception chez la femme et l'homme**

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, votre médecin doit faire réaliser un test de grossesse avant le début de votre traitement.

Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez VITRAKVI et pendant au moins 1 mois après la dernière prise, si :

- vous êtes susceptible de tomber enceinte. Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux, vous devez utiliser également une méthode mécanique, telle qu'un préservatif.
- vous avez des relations sexuelles avec une femme susceptible de tomber enceinte.

Demandez conseil à votre médecin concernant la meilleure méthode de contraception pour vous.

### **Conduite de véhicules ou de deux-roues, et utilisation de machines**

VITRAKVI peut provoquer des vertiges ou de la fatigue. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules ou de deux-roues, et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **3. Comment prendre VITRAKVI**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

### **Posologie**

#### **Adultes (à partir de 18 ans)**

- La dose recommandée de VITRAKVI est de 100 mg (1 gélule de 100 mg ou 4 gélules de 25 mg), deux fois par jour.
- Votre médecin réévaluera la dose de votre traitement et pourrait la modifier si besoin.

#### **Enfants et adolescents**

- Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient à votre enfant en fonction de sa taille et de son poids.
- La dose maximale recommandée est de 100 mg (1 gélule de 100 mg ou 4 gélules de 25 mg), deux fois par jour.
- Le médecin de votre enfant réévaluera la dose du traitement et pourrait la modifier si besoin.

VITRAKVI est disponible en solution buvable pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules.

### **Comment prendre ce médicament**

- VITRAKVI peut être pris avec ou sans aliments.
- Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ce médicament.
- Avalez les gélules de VITRAKVI en entier avec un verre d'eau. Vous ne devez pas ouvrir, mâcher ou écraser la gélule en raison de son goût très amer.

### **Si vous avez pris plus de VITRAKVI que vous n'auriez dû**

Prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, ou allez directement à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

### **Si vous oubliez une dose de VITRAKVI**

Ne prenez pas deux doses pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre ou si vous omettez après avoir pris ce médicament. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre VITRAKVI**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Il est important de prendre VITRAKVI aussi longtemps que votre médecin vous l'a dit.

Si vous ne pouvez pas prendre le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez **prévenir votre médecin immédiatement** si vous présentez l'un des **effets indésirables graves** suivants :

- des sensations vertigineuses, des picotements, un engourdissement, ou une sensation de brûlure dans les mains et les pieds (effets indésirables très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10), une difficulté à marcher normalement (effet indésirable fréquent, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10). Il pourrait s'agir de symptômes de **troubles du système nerveux**.

Votre médecin pourrait décider de réduire la dose, ou d'interrompre ou d'arrêter le traitement.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

**Très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- vous pourriez être pâle et sentir les battements de votre cœur, qui peuvent être des symptômes d'une baisse du nombre de globules rouges (anémie)
- symptômes pseudo-grippaux incluant de la fièvre, qui peuvent être les symptômes d'une baisse du nombre de globules blancs (neutropénie, leucopénie)
- nausées ou vomissements
- constipation
- douleur musculaire (myalgie)
- faiblesse musculaire
- fatigue
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans les analyses de sang
- augmentation du poids.



**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- altération du goût (dysgueusie)
- augmentation de la quantité de « phosphatase alcaline » dans les analyses de sang (très fréquent chez l'enfant).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver VITRAKVI**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les gélules semblent endommagées.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient VITRAKVI**

La substance active est le larotrectinib.

Chaque gélule de VITRAKVI 25 mg contient 25 mg de larotrectinib (sous forme de sulfate).

Chaque gélule de VITRAKVI 100 mg contient 100 mg de larotrectinib (sous forme de sulfate).

Les autres composants sont :

#### Enveloppe de la gélule :

- Gélatine
- Dioxyde de titane (E 171)

#### Encre d'impression :

- Gomme-laque
- Laque aluminique d'indigotine (E 132)
- Dioxyde de titane (E 171)
- Propylène glycol (E 1520)
- Diméticone

### **Comment se présente VITRAKVI et contenu du flacon**

- VITRAKVI 25 mg est présenté sous forme d'une gélule blanche opaque en gélatine (18 mm de long × 6 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « LARO 25 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.
- VITRAKVI 100 mg est présenté sous forme d'une gélule blanche opaque en gélatine (22 mm de long × 7 mm de large), avec la croix BAYER et la mention « LARO 100 mg » imprimées en bleu sur le corps de la gélule.

Chaque boîte contient 1 flacon en plastique muni d'une fermeture de sécurité enfant contenant 56 gélules.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : Information du patient

### VITRAKVI 20 mg/mL, solution buvable larotrectinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée en partant du principe que c'est la personne qui prend le médicament qui la lit. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, merci de remplacer « vous » par « votre enfant » partout.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que VITRAKVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VITRAKVI
3. Comment prendre VITRAKVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VITRAKVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que VITRAKVI et dans quels cas est-il utilisé

##### Dans quels cas VITRAKVI est-il utilisé

VITRAKVI contient une substance active appelée larotrectinib.

Il est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter des tumeurs solides (cancers) qui peuvent être localisées dans différentes parties du corps et qui sont dues à une modification du gène NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*).

VITRAKVI est uniquement utilisé

- lorsque ces cancers sont à un stade avancé ou se sont propagés à d'autres parties du corps, ou lorsqu'une intervention chirurgicale visant à retirer le cancer risquerait d'entraîner de graves complications, **et**
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Avant de vous donner VITRAKVI, votre médecin fera réaliser un test pour vérifier que vous présentez bien la modification du gène NTRK.

##### Comment VITRAKVI agit-il

Chez les patients dont le cancer est dû à une modification du gène NTRK, cette modification pousse le corps à produire une protéine anormale appelée « fusion TRK ». La protéine de fusion TRK peut provoquer la croissance incontrôlée des cellules et le cancer. VITRAKVI bloque l'action des protéines de fusion TRK et peut ainsi ralentir ou arrêter la croissance du cancer. Il pourrait également faire diminuer la taille du cancer.

Si vous avez des questions sur le fonctionnement de VITRAKVI ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, veuillez interroger votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VITRAKVI**

### **Ne prenez jamais VITRAKVI si**

- vous êtes allergique au larotrectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Examens et vérifications**

VITRAKVI peut augmenter la quantité des enzymes hépatiques, appelées ALAT et ASAT, qui sont présentes dans votre sang. Votre médecin fera réaliser des tests sanguins avant et pendant le traitement pour surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT, et pour contrôler le fonctionnement de votre foie.

### **Autres médicaments et VITRAKVI**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car certains médicaments peuvent modifier l'effet de VITRAKVI et VITRAKVI peut modifier l'effet des autres médicaments.

En particulier, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques ou bactériennes, appelés itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, troléandomycine ;
- un médicament utilisé pour traiter le syndrome de Cushing, appelé kétoconazole ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, appelés atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutine, éfavirenz ;
- un médicament utilisé pour traiter la dépression, appelé néfazodone ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, appelés phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ;
- un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression, appelé millepertuis ;
- un médicament utilisé pour traiter la tuberculose, appelé rifampicine ;
- un médicament utilisé pour soulager les fortes douleurs, appelé alfentanil ;
- des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe suite à une greffe d'organe, appelés ciclosporine, sirolimus, tacrolimus ;
- un médicament utilisé pour traiter des anomalies du rythme cardiaque, appelé quinidine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les migraines, appelés dihydroergotamine, ergotamine ;
- un médicament utilisé pour traiter la douleur chronique, appelé fentanyl ;
- un médicament utilisé pour contrôler les tics moteurs et vocaux, appelé pimozide ;
- un médicament utilisé pour aider à arrêter de fumer, appelé bupropion ;
- des médicaments utilisés pour réduire les taux de sucre dans le sang, appelés répaglinide, tolbutamide ;
- un médicament qui prévient la formation de caillots sanguins, appelé warfarine ;
- un médicament utilisé pour réduire la quantité d'acide produit dans l'estomac, appelé oméprazole ;
- un médicament utilisé pour aider à corriger l'hypertension artérielle, appelé valsartan ;
- un groupe de médicaments utilisés pour aider à diminuer le cholestérol, appelé les statines ;
- un médicament à base d'hormones utilisé pour la contraception, voir la rubrique « Contraception chez la femme et l'homme » ci-dessous.

Si vous êtes dans l'une de ces situations (ou en cas de doute), parlez-en avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### **VITRAKVI avec des aliments et boissons**

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez VITRAKVI. Ceux-ci peuvent augmenter la quantité de VITRAKVI dans votre corps.

## **Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser VITRAKVI pendant la grossesse car les effets de VITRAKVI sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament et pendant 3 jours après la dernière prise car nous ne savons pas si VITRAKVI est excrété dans le lait maternel.

## **Contraception chez la femme et l'homme**

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, votre médecin doit faire réaliser un test de grossesse avant le début de votre traitement.

Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez VITRAKVI et pendant au moins 1 mois après la dernière prise, si :

- vous êtes susceptible de tomber enceinte. Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux, vous devez utiliser également une méthode mécanique, telle qu'un préservatif.
- vous avez des relations sexuelles avec une femme susceptible de tomber enceinte.

Demandez conseil à votre médecin concernant la meilleure méthode de contraception pour vous.

## **Conduite de véhicules ou de deux-roues, et utilisation de machines**

VITRAKVI peut provoquer des vertiges ou de la fatigue. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules ou de deux-roues, et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

## **VITRAKVI contient :**

- du **saccharose** : il peut être nocif pour les dents. Si votre médecin vous a informé(e) que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.
- 22 mg de **sorbitol** dans chaque dose de 1 mL. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous ou votre enfant présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à dégrader le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous ou votre enfant ne preniez ou ne receviez ce médicament.
- moins de 1 mmol (ou 23 mg) de **sodium** par 5 mL, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».
- 1,6 mg de **propylène glycol** dans chaque dose de 1 mL. Si votre bébé a moins de 4 semaines, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui administrer ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.
- du **parahydroxybenzoate** : il peut provoquer des réactions allergiques (potentiellement retardées).

## **3. Comment prendre VITRAKVI**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

## **Posologie**

### **Adultes (à partir de 18 ans)**

- La dose recommandée de VITRAKVI est de 100 mg (5 mL), deux fois par jour.
- Votre médecin réévaluera la dose de votre traitement et pourrait la modifier si besoin.

### **Enfants et adolescents**

- Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient à votre enfant en fonction de sa taille et de son poids.
- La dose maximale recommandée est de 100 mg (5 mL), deux fois par jour.
- Le médecin de votre enfant réévaluera la dose du traitement et pourrait la modifier si besoin.

### **Comment prendre ce médicament**

- VITRAKVI peut être pris avec ou sans aliments.
- Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ce médicament.
- Avec ce médicament, vous avez besoin d'un adaptateur pour flacon (28 mm de diamètre) et d'une seringue qui peut être utilisée pour administrer des médicaments par la bouche. Utilisez une seringue qui peut contenir 1 mL de solution et qui présente des graduations tous les 0,1 mL pour les doses de moins de 1 mL. Utilisez une seringue qui peut contenir 5 mL de solution et qui présente des graduations tous les 0,2 mL pour les doses de 1 mL ou plus.
  - Appuyez sur le bouchon du flacon et tournez-le dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour ouvrir le flacon.
  - Insérez l'adaptateur pour flacon dans le col du flacon et assurez-vous qu'il soit bien fixé.
  - Poussez le piston complètement dans la seringue et placez ensuite la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur. Retournez le flacon.
  - Remplissez la seringue avec une petite quantité de solution en tirant le piston vers le bas, puis poussez à nouveau le piston vers le haut pour éliminer les grosses bulles qui sont dans la seringue.
  - Tirez le piston vers le bas jusqu'au trait de graduation correspondant à la quantité de médicament que votre médecin vous a prescrite, en mL.
  - Remettez le flacon à l'endroit et retirez la seringue de l'adaptateur.
  - Mettez la seringue dans la bouche, en l'orientant vers l'intérieur de la joue – cela vous aidera à avaler le médicament de manière naturelle. Appuyez lentement sur le piston.
  - Remettez le bouchon du flacon et refermez le flacon soigneusement – laissez l'adaptateur sur le flacon.

Si besoin, VITRAKVI peut être administré par une sonde d'alimentation nasogastrique. Pour connaître la procédure détaillée, veuillez-vous adresser à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### **Si vous avez pris plus de VITRAKVI que vous n'auriez dû**

Prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, ou allez directement à l'hôpital. Emportez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

### **Si vous oubliez une dose de VITRAKVI**

Ne prenez pas deux doses pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre ou si vous vomissez après avoir pris ce médicament. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre VITRAKVI**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Il est important de prendre VITRAKVI aussi longtemps que votre médecin vous l'a dit.

Si vous ne pouvez pas prendre le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.



#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez **prévenir votre médecin immédiatement** si vous présentez l'un des **effets indésirables graves** suivants :

- des sensations vertigineuses, des picotements, un engourdissement, ou une sensation de brûlure dans les mains et les pieds (effets indésirables très fréquents, pouvant toucher plus de 1 personne sur 10), une difficulté à marcher normalement (effet indésirable fréquent, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10). Il pourrait s'agir de symptômes de **troubles du système nerveux**.

Votre médecin pourrait décider de réduire la dose, ou d'interrompre ou d'arrêter le traitement.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

**Très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- vous pourriez être pâle et sentir les battements de votre cœur, qui peuvent être des symptômes d'une baisse du nombre de globules rouges (anémie)
- symptômes pseudo-grippaux incluant de la fièvre, qui peuvent être les symptômes d'une baisse du nombre de globules blancs (neutropénie, leucopénie)
- nausées ou vomissements
- constipation
- douleur musculaire (myalgie)
- faiblesse musculaire
- fatigue
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans les analyses de sang
- augmentation du poids.

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- altération du goût (dysgueusie)
- augmentation de la quantité de « phosphatase alcaline » dans les analyses de sang (très fréquent chez l'enfant).

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver VITRAKVI

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Une fois le flacon ouvert, vous devez utiliser votre médicament dans les 30 jours.
- Ne prenez pas ce médicament si le flacon ou le bouchon vous semble endommagé ou semble avoir fui.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient VITRAKVI**

La substance active est le larotrectinib.

Chaque mL de solution buvable contient 20 mg de larotrectinib (sous forme de sulfate).

Les autres composants sont :

- Eau purifiée
- Saccharose
- Hydroxypropylbétadex
- Glycérol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Citrate de sodium (E 331)
- Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (E 339)
- Acide citrique (E 330)
- Propylène glycol (E 1520)
- Sorbate de potassium (E 202)
- Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
- Arôme d'agrumes
- Arôme naturel

Pour plus d'informations, voir « VITRAKVI contient » dans la rubrique 2.

### **Comment se présente VITRAKVI et contenu du flacon**

VITRAKVI est une solution buvable limpide jaune à orange.

Chaque boîte contient 1 flacon en verre muni d'une fermeture de sécurité enfant contenant 100 mL de solution buvable.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION  
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE  
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

## **Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.