

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 25 mg capsule
VITRAKVI 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

VITRAKVI 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 25 mg.

VITRAKVI 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă (capsulă).

VITRAKVI 25 mg capsule

Capsulă de culoare albă, opacă, mărimea 2 (lungime de 18 mm x lățime de 6 mm), inscripționată cu cerneală de culoare albastră cu cuvintele „BAYER” dispuse în formă de cruce și cu „LARO 25 mg” pe corpul capsulei.

VITRAKVI 100 mg capsule

Capsulă de culoare albă, opacă, mărimea 0 (lungime de 22 mm x lățime de 7 mm), inscripționată cu cerneală de culoare albastră cu cuvintele „BAYER” dispuse în formă de cruce și cu „LARO 100 mg” pe corpul capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VITRAKVI în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK* (receptor neurotrofic de tirozin kinază) și

- care au o boală avansată local sau metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă și
- care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VITRAKVI trebuie efectuat de medici cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Prezența unei fuziuni de gene *NTRK* la nivelul unei probe tumorale trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu VITRAKVI.

Doze

Adulți

Doza recomandată la adulți este larotrectinib 100 mg de două ori pe zi, până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Copii și adolescenți

Administrarea dozelor la copii și adolescenți se bazează pe aria suprafeței corporale (BSA). Doza recomandată la copii și adolescenți este larotrectinib 100 mg/m² de două ori pe zi, cu un maxim de 100 mg per doză, până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp pentru a compensa doza uitată. Pacienții trebuie să ia doza următoare la următoarea oră programată. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie să ia o doză suplimentară pentru a compensa cantitatea eliminată prin vărsături.

Modificarea dozei

Pentru toate reacțiile adverse de gradul 2, poate fi adecvată continuarea administrării dozei, însă se recomandă monitorizarea atentă, pentru a exista siguranța că nu apare agravarea toxicității. Pacienții cu creșteri de gradul 2 ale valorilor serice ale ALT și/sau AST trebuie să fie urmăriți prin evaluări seriale de laborator la interval de una până la două săptămâni după observarea toxicității de gradul 2 și până la remitere, pentru a stabili dacă este necesară o întrerupere a administrării sau o reducere a dozei.

Pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4:

- Administrarea VITRAKVI trebuie suspendată până la remiterea reacției adverse sau ameliorarea acesteia până la nivelul inițial sau gradul 1. Administrarea se reia cu următoarea modificare a dozei, dacă remiterea are loc în decurs de 4 săptămâni.
- Administrarea VITRAKVI trebuie oprită definitiv dacă o reacție adversă nu se remite în decurs de 4 săptămâni.

Modificările dozei recomandate pentru VITRAKVI în caz de reacții adverse sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificările dozei recomandate pentru VITRAKVI în caz de reacții adverse

Modificarea dozei	Pacienți adulți, adolescenți și copii cu aria suprafeței corporale de cel puțin 1,0 m²	Copii și adolescenți cu aria suprafeței corporale mai mică de 1,0 m²
Prima	75 mg de două ori pe zi	75 mg/m ² de două ori pe zi
A doua	50 mg de două ori pe zi	50 mg/m ² de două ori pe zi
A treia	100 mg o dată pe zi	25 mg/m ² de două ori pe zi

^a Pacienții copii și adolescenți cărora li se administrează doza de 25 mg/m² de două ori pe zi, trebuie să rămână la această doză, chiar dacă aria suprafeței corporale devine mai mare de 1,0 m² în timpul tratamentului. Doza maximă trebuie să fie de 25 mg de două ori pe zi la a treia modificare a dozei.

Administrarea VITRAKVI trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera VITRAKVI după trei modificări ale dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza inițială de VITRAKVI trebuie redusă cu 50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) până la severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Dacă este necesară administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A4, doza de VITRAKVI trebuie redusă cu 50%. După o perioadă de 3 până la 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului, administrarea VITRAKVI trebuie reluată la doza utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

VITRAKVI este destinat administrării orale.

VITRAKVI este disponibil sub formă de capsulă sau soluție orală cu biodisponibilitate orală echivalentă, care pot fi substituite una altele.

Pacientul trebuie sfătuit să înghită capsula întreagă, cu un pahar cu apă. Din cauza gustului amar, capsula nu trebuie desfăcută, mestecată sau zdrobită.

Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente, însă nu trebuie luate cu grepfrut sau cu suc de grepfrut.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea în toate tipurile de tumori

Beneficiul VITRAKVI a fost stabilit în studiile cu un singur braț, care cuprind un eșantion relativ mic de pacienți ale căror tumori prezintă fuzionări de gene *NTRK*. Efectele favorabile ale VITRAKVI au fost demonstrate pe baza ratei globale de răspuns și a duratei răspunsului la un număr limitat de tipuri de tumori. Efectul poate fi diferit cantitativ în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genetice concomitente (vezi pct. 5.1). Din aceste motive, VITRAKVI trebuie utilizat doar dacă nu există opțiuni de tratament pentru care s-a stabilit beneficiul clinic, sau în cazul în care astfel de opțiuni de tratament au fost epuizate (respectiv, nu există opțiuni de tratament satisfăcătoare).

Reacții neurologice

S-au raportat reacții neurologice, incluzând amețeală, tulburări ale mersului și parestezie la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib (vezi pct. 4.8). Pentru majoritatea reacțiilor neurologice, debutul a avut loc în primele trei luni de tratament. Trebuie luată în considerare amânarea, reducerea sau oprirea administrării dozelor de VITRAKVI, în funcție de severitatea și persistența acestor simptome (vezi pct. 4.2).

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

S-a raportat creșterea valorilor serice ale ALT și AST la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib (vezi pct. 4.8). Majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT și AST au apărut în primele 3 luni de tratament.

Trebuie monitorizată funcția hepatică, incluzând evaluări ale ALT și AST, înainte de prima doză și lunar în primele 3 luni de tratament, iar ulterior periodic în timpul tratamentului, cu testare mai frecventă la pacienții la care apar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. Administrarea VITRAKVI se suspendă sau se oprește definitiv în funcție de severitate. Dacă se suspendă, doza de VITRAKVI trebuie modificată la reluarea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inductori CYP3A4/P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați CYP3A4/P-gp cu VITRAKVI, din cauza riscului de expunere scăzută (vezi pct. 4.5).

Contracepția la femei și bărbați

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Bărbații aflați la vârstă fertilă, cu o parteneră aflată la vârstă fertilă care nu este gravidă, trebuie să fie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra larotrectinib

Efectul inhibitorilor CYP3A, ai gp-P și ai BCRP asupra larotrectinib

Larotrectinib este un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A, al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP). Administrarea VITRAKVI concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A, ai gp-P și ai BCRP (de exemplu atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, troleandomicină, voriconazol sau grepfrut) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de larotrectinib (vezi pct. 4.2).

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al gp-P și al BCRP) 200 mg o dată pe zi timp de 7 zile a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale larotrectinib de 2,8 ori, respectiv de 4,3 ori.

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu o doză unică de 600 mg de rifampină (un inhibitor al gp-P și al BCRP) a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale larotrectinib de 1,8 ori, respectiv de 1,7 ori.

Efectul inductorilor CYP3A și al gp-P asupra larotrectinib

Administrarea VITRAKVI concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A și ai gp-P (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină sau sunătoare) poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de larotrectinib și trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A și al gp-P) 600 mg de două ori pe zi timp de 11 zile a determinat scăderea C_{max} și a ASC ale larotrectinib cu 71%, respectiv 81%. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul unui inductor moderat, dar este prevăzută o scădere a expunerii la larotrectinib.

Efectele larotrectinib asupra altor medicamente

Efectul larotrectinib asupra substraturilor CYP3A

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea concomitentă a VITRAKVI (100 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale midazolamului administrat pe cale orală, de 1,7 ori, în comparație cu monoterapia cu midazolam, ceea ce sugerează că larotrectinib este un inhibitor slab al CYP3A.

Trebuie manifestată precauție la utilizarea concomitentă a substraturilor CYP3A cu indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus sau tacrolimus) la pacienții tratați cu VITRAKVI. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a acestor substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic îngust la pacienții tratați cu VITRAKVI, pot fi necesare reduceri ale dozelor substraturilor CYP3A, din cauza reacțiilor adverse.

Efectul larotrectinib asupra substraturilor CYP2B6

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib induce CYP2B6. Administrarea de larotrectinib concomitent cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu bupropionă, efavirenz) poate determina scăderea expunerii la acestea.

Efectul larotrectinib asupra altor substraturi ale transportorilor

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib este un inhibitor al OATP1B1. Nu au fost efectuate studii clinice pentru investigarea interacțiunilor cu substraturi ale OATP1B1. Prin urmare, în cazul administrării de larotrectinib concomitent cu substraturi ale OATP1B1 (de exemplu, valsartan, statine), nu se poate exclude un posibil efect de creștere a expunerii la acestea.

Efectul larotrectinib asupra substratului enzimelor reglate de PXR

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib este un inductor slab al enzimelor reglate de PXR (de exemplu, familia CYP2C și UGT). Administrarea concomitentă a larotrectinib cu substraturile CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19 (de exemplu, repaglinidă, warfarină, tolbutamidă sau omeprazol) poate scădea expunerea acestora.

Contraceptive hormonale

În prezent nu se cunoaște dacă larotrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să li se recomande să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pe baza mecanismului de acțiune, nu se pot exclude efectele dăunătoare asupra fătului în cazul administrării de larotrectinib la o femeie gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu VITRAKVI.

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală. Deoarece în prezent nu se cunoaște dacă larotrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

Bărbații aflați la vârsta fertilă, cu o parteneră aflată la vârsta fertilă care nu este gravidă, trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea larotrectinib la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea VITRAKVI în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă larotrectinib/metaboliții acestuia se secretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de 3 zile după doza finală.

Fertilitatea

Datele clinice privind efectul larotrectinib asupra fertilității sunt inexistente. Nu s-au observat efecte relevante asupra fertilității în studiile privind toxicitatea după doze repetate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VITRAKVI are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețeală și oboseală la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib, în majoritatea cazurilor de gradul 1 și 2, în primele 3 luni de tratament. Acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în această perioadă. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când sunt siguri în mod rezonabil că tratamentul cu VITRAKVI nu are efecte adverse asupra lor (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse la VITRAKVI, în ordinea descrescătoare a frecvenței, au fost creșterea valorilor serice ale ALT (32%), fatigabilitate (30%), constipația (29%), creșterea valorilor serice ale AST (27%), amețeala (26%), vărsăturile (23%), anemia (23%), și greața (22%).

Majoritatea reacțiilor adverse a fost de gradul 1 sau 2. Pentru reacțiile adverse de scădere a numărului de neutrofile (1%), creștere a valorii serice a ALT (1%) și de creștere a valorii serice a AST ($< 1\%$) gradul 4 a fost cel mai crescut grad raportat. Pentru reacțiile adverse: anemie, creștere ponderală, fatigabilitate, amețeală, parestezie, slăbiciune musculară, greață, mialgie, tulburări de mers, vărsături și scădere a numărului de leucocite cel mai crescut grad raportat a fost gradul 3. Toate reacțiile adverse de gradul 3 raportate au apărut la mai puțin de 5% dintre pacienți, cu excepția anemiei (8%).

La 5% dintre pacienți (câte un caz pentru fiecare dintre următoarele: creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii serice a AST, adenocarcinom de canal biliar, tulburări de mers, perforație intestinală, icter, progresie a proliferărilor maligne, număr de neutrofile scăzut, obstrucție intestinală minoră, compresie a măduvei spinării și infecție virală) s-a oprit definitiv administrarea VITRAKVI din cauza reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului, indiferent de gradul ei. Majoritatea reacțiilor adverse care au dus la reducerea dozei au apărut în primele trei luni de tratament.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța VITRAKVI a fost evaluată la 196 de pacienți cu cancer cu test de fuziune a genei TRK pozitiv, în cadrul unuia dintre cele trei studii clinice în curs de desfășurare 1, 2 (“NAVIGATE”) și 3 (“SCOUT”). Caracteristicile generale ale populației privind siguranța au fost reprezentate de pacienți cu o vârstă mediană de 37,5 ani (interval: 0,1 - 84), 37% dintre pacienți făcând parte copii și adolescenți. Timpul median de tratament pentru populația generală privind siguranța (n=196) a fost de 9,3 luni (interval: 0,10, 51,6).

Reacțiile adverse la medicament raportate la pacienții (n=196) tratați cu VITRAKVI sunt prezentate în Tabelul 2 și în Tabelul .

Reacțiile adverse la medicament sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament raportate la pacienții cu cancer 13 a genei *TRK* pozitiv care au fost tratați cu VITRAKVI la doza recomandată (siguranța generală a populației n=196)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele	Gradele 3 și 4
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	
	Frecvente		Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) ^a
	Mai puțin frecvente		Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeală	
	Frecvente	Tulburări ale mersului Parestezie	Amețeală Parestezie
	Mai puțin frecvente		Tulburări de mers
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Constipație Vărsături	
	Frecvente	Disgeuzie ^b	
	Mai puțin frecvente		Greață Vărsături
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie	
	Frecvente	Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	
	Frecvente		Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	
	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) ^a Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) ^a Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)

^a Au fost raportate reacții de gradul 4

^b RA disgeuzie include termenii preferați „disgeuzie” și „tulburare gustativă”

Tabelul 3: Reacțiile adverse la medicament raportate la copii și adolescenți cu cancer cu test de fuziune a genei TRK pozitiv care au fost tratați cu VITRAKVI la doza recomandată (n=73); toate gradele

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Sugari și copii mici (n=29)^a	Copii (n=30)^b	Adolescenți (n=14)	Copii și adolescenți (n=73)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente			Amețeală	
	Frecvente		Amețeală Parestezie Tulburări ale mersului	Parestezie	Amețeală Parestezie Tulburări ale mersului
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Constipație Vărsături	Greață Constipație Vărsături	Greață Vărsături	Greață Constipație Vărsături
	Frecvente		Disgeuzie	Constipație	Disgeuzie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente		Mialgie Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	Fatigabilitate	Fatigabilitate	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline
	Frecvente		Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	

- ^a Sugari și copii (28 de zile până la 23 de luni): au fost raportate două grade de scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) de grad 4. Reacțiile de grad 3 au inclus șapte cazuri de scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) și trei cazuri de anemie, trei cazuri de creștere ponderală (creștere anormală în greutate) și câte un caz de creștere a valorilor serice a ALT și de vărsături.
- ^b Copii (2 până la 11 ani): nu au fost raportate reacții de grad 4. Au fost raportate trei cazuri de reacție adversă de grad 3, care a inclus număr scăzut de neutrofile (neutropenie) și câte un caz din fiecare de parestezie și mialgie
- ^c Adolescenți (12 până la <18 ani): nu au fost raportate reacții adverse de gradul 3 și 4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții neurologice

În cadrul bazei de date generale privind siguranța (n=196), reacția neurologică de grad maxim observată a fost de gradul 3, fiind observată la cinci (3%) dintre pacienți și a inclus amețală (doi pacienți, 1%), parestezie (2 pacienți, 1%) și creștere în greutate (un pacient, <1%). Incidența globală a fost de 26% pentru amețală, 8% pentru parestezie și 4% pentru tulburări ale mersului. Reacțiile neurologice care au dus la modificarea dozei au inclus amețală (2%), parestezie (1%) și tulburări ale mersului <1%). (Un pacient a întrerupt permanent tratamentul din cauza tulburărilor de mers de gradul 3. În toate cazurile, cu excepția unui caz, pacienții cu dovezi de activitate antitumorală la care a fost necesară reducerea dozei au putut continua administrarea la o doză redusă și/sau cu o schemă terapeutică modificată (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

În cadrul bazei de date generale privind siguranța (n=196), creșterea valorilor serice ale transaminazelor de grad maxim observată a fost reprezentată de creșterea valorilor serice ale ALT de gradul 4 la 2 pacienți (1%) și creșterea valorilor serice ale AST la 1 pacient (<1%). Creșteri ale valorilor serice ale ALT de gradul 3 au fost raportate la 4 pacienți (2%) și creșteri ale valorilor serice ale AST de gradul 3 au fost raportate la 2 pacienți (1%). Majoritatea creșterilor de gradul 3 au fost tranzitorii, apărând în prima sau a doua lună de tratament și remițându-se la gradul 1 până în lunile 3-4. S-au observat creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST de gradul 2 la 10 (5%) și respectiv la 8 (4%) dintre pacienți, iar creșterile valorilor serice ale ALT și AST de gradul 1 au fost observate la 47 (24%) și respectiv la 41 (21%) dintre pacienți.

Au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST care au dus la modificări ale dozei la 10 (5%) dintre pacienți, respectiv la 8 (4%) dintre pacienți (vezi pct. 4.4). La niciun pacient nu s-a oprit definitiv tratamentul din cauza creșterilor valorilor serice ale ALT și AST de gradul 3-4.

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Dintre cei 196 de pacienți tratați cu VITRAKVI, 73 (37%) au avut vârsta cuprinsă între 28 zile și 18 ani. Dintre acești 73 pacienți, 40% aveau vârsta cuprinsă între 28 zile și <2 ani (n=29), 41% aveau vârsta cuprinsă între 2 ani și <12 ani (n=30), iar 19% aveau vârsta cuprinsă între 12 ani și <18 ani (n=14). Profilul de siguranță la populația pediatrică (cu vârsta <18 ani) a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă, din punct de vedere al tipurilor de reacții adverse raportate. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate (vezi Tabelul 3) și s-au remis fără modificarea dozei sau oprirea administrării de VITRAKVI. Reacțiile adverse precum vărsături (38% față de 15% la adulți), scădere a numărului de leucocite (16% față de 11% la adulți), scădere a numărului de neutrofile (27% față de 7% la adulți) și creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (12% față de 4% la adulți) au fost mai frecvente la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.

Vârstnici

Dintre cei 196 pacienți din populația generală privind siguranța cărora li s-a administrat VITRAKVI, 35 (18%) dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, iar 10 (5%) dintre pacienți aveau vârsta de 75 ani sau peste. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici (vârstă ≥ 65 ani) este în concordanță cu cel observat la pacienții mai tineri. Reacția adversă precum tulburări ale mersului (11% față de 5% la toți adulții) a fost mai frecventă la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu VITRAKVI este limitată. Simptomele supradozajului nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, medicii trebuie să utilizeze măsuri generale de susținere și să administreze tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice și imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei; codul ATC: L01XE53.

Mecanism de acțiune

Larotrectinib este un inhibitor competitiv cu adenozintrifosfatul (ATP) și un inhibitor selectiv al receptorului tropomiozin - kinazei (TRK), care a fost conceput în mod rațional pentru a evita activitatea cu kinazele în afara țintei. Ținta pentru larotrectinib este familia TRK de proteine, incluzând TRKA, TRKB și TRKC, care sunt codificate de genele *NTRK1*, *NTRK2*, respectiv *NTRK3*. În cadrul unui set amplu de teste pe bază de enzime purificate, larotrectinib a inhibat TRKA, TRKB și TRKC cu valori ale CI_{50} între 5 și 11 nM. Orice altă activitate la nivel de kinaze a avut loc numai la concentrații de 100 de ori mai crescute. La modelele tumorale *in vitro* și *in vivo*, larotrectinib a demonstrat activitate antitumorală la nivelul celulelor cu activare constitutivă a proteinelor TRK rezultată din fuziuni ale genelor, deleție a unui domeniu de reglare proteică sau la nivelul celulelor cu supraexprimare a proteinelor TRK.

Evenimentele de fuziune în cadrul genelor care rezultă în urma rearanjărilor cromozomiale ale genelor umane *NTRK1*, *NTRK2* și *NTRK3* duc la formarea de proteine de fuziune TRK oncogene. Aceste proteine chimerice noi, oncogene, rezultate, sunt exprimate cu aberații, ceea ce duce la activarea în continuare a căilor de semnalare în aval de către activitatea kinazei constitutive, căi implicate în proliferarea și supraviețuirea celulelor, ceea ce duce la cancer cu fuziunea TRK pozitivă.

Au fost observate mutații de rezistență dobândită după progresie în cazul administrării de inhibitori TRK. Larotrectinib a manifestat o activitate minimă la nivelul liniilor celulare cu mutații punctuale în domeniul kinazei TRKA, inclusiv mutația de rezistență dobândită identificată clinic, G595R. Mutațiile punctuale în domeniul kinazei TRKC cu rezistență dobândită, identificată clinic, la larotrectinib includ G623R, G696A și F617L.

Cauzele moleculare pentru rezistența primară la larotrectinib nu sunt cunoscute. Prin urmare, nu se cunoaște dacă prezența unui factor oncogen concomitent în plus față de fuziunea unei gene NTRK afectează eficacitatea inhibării TRK. Impactul măsurat al modificărilor genomice concomitente asupra eficienței larotrectinib este prezentat mai jos (vezi eficacitatea clinică).

Efect farmacodinamic

Electrofiziologie cardiacă

La 36 subiecți adulți sănătoși cărora li s-au administrat doze unice care au variat de la 100 mg la 900 mg, VITRAKVI nu a prelungit intervalul QT în nicio măsură relevantă clinic.

Doza de 200 mg corespunde unei expuneri maxime (C_{max}), similare celei observate în cazul utilizării de larotrectinib 100 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru. A fost observată o scurtare a intervalului QTcF la administrarea VITRAKVI, cu un efect mediu maxim observat între 3 și 24 ore după C_{max} , cu o scădere a mediei geometrice a intervalului QTcF față de momentul inițial de -13,2 msec (interval: de la -10 la -15,6 msec). Relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită.

Eficacitate clinică

Prezentare generală a studiilor

Eficacitatea și siguranța VITRAKVI au fost studiate în cadrul a trei studii clinice multicentrice, în regim deschis, cu grup unic, efectuate la pacienți adulți, adolescenți și copii cu cancer (Tabelul 4). Studiile sunt încă în curs de desfășurare.

În Studiul 1 și Studiul 3 („SCOUT”) a fost permisă participarea pacienților cu și fără fuziune a genei *NTRK* documentată. Pacienții înrolați în Studiul 2 („NAVIGATE”) trebuiau să prezinte cancer cu fuziune TRK pozitivă. Setul primar, cumulativ de analiză privind eficacitatea a inclus 164 pacienți cu cancer cu fuziune TRK pozitivă, înrolați în cadrul a trei studii, cu boală cuantificabilă evaluată pe baza criteriilor RECIST v1.1, o tumoră primară non-SNC, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de larotrectinib din iulie 2019. Era necesar ca acestor pacienți să li se fi administrat anterior terapie standard adecvată pentru tipul tumorii și stadiul bolii să fi necesitat, în opinia investigatorului, intervenție chirurgicală radicală (cum ar fi amputarea membrilor, rezecție facială sau o procedură care ar fi putut provoca paralizie) sau pacienți pentru care era puțin probabilă tolerarea sau obținerea de beneficii clinice semnificative, în urma terapiilor disponibile asociate asistenței medicale standard în contextul bolii avansate. Parametrii criteriului principal de evaluare a eficacității au fost reprezentați de rata de răspuns global (ORR) și durata răspunsului (DOR), fiind urmăriți de o comisie independentă de evaluare în regim orb (BIRC).

Adițional, în studiul 2 („NAVIGATE”) și în studiul 3 („SCOUT”) au fost tratați 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC și boală măsurabilă la momentul inițial. Tuturor pacienților cu tumori primare la nivelul SNC li se administrase anterior tratament pentru cancer (intervenție chirurgicală, radioterapie și/sau terapie sistemică anterioară). Răspunsurile tumorale au fost evaluate de investigator utilizând criteriile RANO sau RECIST v1.1.

Identificarea fuziunilor genei *NTRK* s-a bazat pe metodele de testare moleculară: secvențierea de generație următoare (NGS), utilizată la 166 pacienți, reacția în lanț a polimerazei cu transcriere inversă (RT-PCR), utilizată la 9 pacienți, hibridizarea *in situ* cu fluorescență (FISH), utilizată la 12 pacienți și Nanostring la 1 pacient, efectuate de rutină la laboratoare atestate.

Tabelul 4: Studiile clinice care contribuie la analizele de eficacitate pentru tumorile solide și primare la nivelul SNC

Denumirea, protocolul și populația de pacienți ale studiului	Doza și prezentarea	Tipuri de tumori incluse în analiza de eficacitate	n
Studiul 1 NCT02122913 • Studiu de fază 1, în regim deschis, de creștere a dozei și extindere; faza de extindere impunea prezența tumorilor cu fuziune a genei <i>NTRK</i> • Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu tumori solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i>	Doze de până la 200 mg o dată sau de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Tiroidă (n=4) Glanda salivară (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcom de țesut moale (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Cancer primar necunoscut (n=1)	13
Studiul 2 „NAVIGATE” NCT02576431 • Studiu de fază 2, multinațional, în regim deschis, studiu „coș” cu tumori • Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu tumori solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i>	100 mg de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Tiroidă (n=23) ^b Glanda salivară (n=18) Sarcom de țesut moale (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Colorectal (n=8) Primar la nivelul SNC (n=7) Melanom (n=6) Mamar, non-secretor (n=3) Mamar, secretor (n=2) GIST (n=2) ^a Biliar (n=2) Pancreatic (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} La nivelul apendicelui (n=1) Sarcom osos (n=1) Hepatic ^e (n=1) Prostatic (n=1)	105
Studiul 3 „SCOUT” NCT02637687 • Un studiu de fază 1/2, multinațional, în regim deschis, de creștere a dozei și extindere; pentru participarea la cohorta de extindere de fază 2 se impunea prezența tumorilor solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i> , incluzând fibrosarcomul infantil avansat local • Copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 lună până la 21 ani cu cancer avansat sau cu tumori primare la nivelul SNC	Doze de până la 100 mg/m ² de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Fibrosarcom infantil (n=32) Sarcom de țesut moale (n=18) Primar la nivelul SNC (n=17) Sarcom osos (n=1) Nefrom mezoblastic congenital (n=1) Melanom (n=1)	70
Număr total de pacienți (n)*			188

* reprezintă 164 pacienți cu evaluare a răspunsului tumoral de către CIA și 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC (inclusiv astrocitom, glioblastom, gliom, tumori glioneuronale, tumori neuronale și glial-neuronale mixte și tumoră neuroectodermică primitivă) cu evaluarea răspunsului tumoral de către investigator

^a GIST: tumoră stromală gastrointestinală

^b metastaze cerebrale observate la 6 pacienți cu NSCLC, la 4 pacienți cu tiroida afectată, la 2 pacienți cu melanom, la 1 pacient cu SCLC și la 1 pacient cu cancer mamar (non-secretor)

^c NSCLC: cancer pulmonar non-microcelular

^d SCLC: cancer pulmonar microcelular

^e carcinom hepatocelular

Caracteristicile la momentul inițial pentru cei 164 pacienți din setul cumulativ cu tumori solide cu fuziune a genei *NTRK* au fost următoarele: vârsta mediană 42 ani (interval 0,1-84 ani); 34% <18 ani și 66% ≥18 ani; 77% de rasă albă și 49% de sex masculin; și SP ECOG 0-1 (86%), 2 (12%) sau 3 (2%).

La nouăzeci și patru de procente dintre pacienți s-a administrat anterior tratament pentru cancer, definit ca intervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie sistemică. Dintre aceștia, la 77% s-a administrat terapie sistemică anterioară, fiind administrat un număr median de 1 schemă anterioară de tratament sistemic. La douăzeci și două de procente dintre toți pacienții nu se administrase nicio terapie sistemică anterioară. Dintre cei 164 de pacienți, cele mai frecvente tipuri de tumori au fost reprezentate de sarcomul de țesut moale (22%), fibrosarcom infantil (20%), cancer tiroidian (16%), tumoră la nivelul glandei salivare (13%) și cancer pulmonar (8%).

Caracteristicile la momentul inițial pentru cei 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC cu fuziune a genei *NTRK* evaluați de investigator au fost următoarele: vârsta mediană 8 ani (interval 1,3-79 ani), 20 pacienți cu vârsta <18 ani și 4 pacienți cu vârsta ≥18 ani și 19 pacienți de rasă albă și 11 pacienți de sex masculin; și SP ECOG 0-1 (22 pacienți) sau 2 (1 pacient). Tuturor pacienților li se administrase tratament anterior pentru cancer, definit ca intervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie sistemică. Valoarea mediană a numărului de scheme de tratament sistemic anterioare a fost de 1.

Rezultate de eficacitate

Rezultatele cumulative privind eficacitatea pentru rata de răspuns global, durata răspunsului și timpul până la primul răspuns la populația de analiză primară (n=164) cu adăugarea post-hoc a tumorilor primare ale SNC (n=24), rezultând în populația totală (n=188) sunt prezentate în Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabelul 5: Rezultate cumulative privind eficacitatea în cazul tumorilor solide incluzând și excluzând tumorile primare la nivelul SNC

Parametru de eficacitate	Analiză în tumorile solide, excluzând tumori primare la nivelul SNC (n=164) ^a	Analiză în tumorile solide, incluzând tumori primare la nivelul SNC (n=188) ^{a, b}
Rata generală de răspuns (ORR) % (n) [ÎI 95%]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Răspuns complet (CR)	19% (31)	18% (33)
Răspuns completanatomico-patologic ^c	5% (8)	4% (8)
Răspuns parțial (PR)	49% (80)	44% (83) ^d
Timpul până la primul răspuns (mediana, luni) [interval]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Durata răspunsului (mediana, luni) [interval]	NA [0,0+, 50,6+]	NA [0,0+, 50,6+]
% cu durata >12 luni	76%	74%
% cu durata ≥24 luni	67%	65%

NA: nu s-a atins

+ în curs de desfășurare

^a Analiza comisiei independente de analiză conform criteriilor RECIST v1.1 pentru tumori solide, cu excepția tumorilor primare la nivelul SNC (164 pacienți).

^b Evaluarea investigatorului cu utilizarea criteriilor RANO sau RECIST v1.1 pentru tumori primare la nivelul SNC (24 pacienți).

^c Un CR anatomico-patologic a fost un CR realizat de pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib și care ulterior au fost supuși rezecției chirurgicale, iar la evaluarea anatomico-patologică post-chirurgical nu s-au găsit celule tumorale viabile cu margini negative. Cel mai bun răspuns pre-chirurgical pentru acești pacienți a fost reclasificat ca CR anatomico-patologic după intervenția chirurgicală conform RECIST v.1.1.

^d Un 1% suplimentar (2 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC) a avut răspunsuri parțiale, în așteptarea confirmării.

Tabelul 6: Rata de răspuns global și durata de răspuns în funcție de tipul tumorii

Tipul tumorii	Pacienți (n=188)	ORR		DOR		
		%	Î 95%	luni		Intervalul (luni)
				≥12	24	
Sarcom de țesut moale ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0.0+, 50.6+
Fibrosarcom infantil ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1.6+, 28.6+
Tiroidian ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3.7+, 32.9
Primară la nivelul SNC ^b	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1.7+, 10.1+
La nivelul glandei salivare ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1.9+, 44.7+
Pulmonar ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3.7, 36.8+
Colon ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5.4+, 20.7+
Melanom ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
Mamar ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5.6+, 9.2+
Tumora stromală gastro-intestinală ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
Sarcom osos ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
Colangiocarcinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pancreatic ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Nefrom mezoblastic congenital ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20.8+
Cancer primar necunoscut	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
La nivelul apendicelui ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Hepatic	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostatic	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: durata răspunsului

NC: nu este cazul din cauza cifrelor reduse sau a absenței răspunsului

NE: nu poate fi evaluat

NA: nu s-a atins

PD: progresia bolii

SD: boală stabilă

+ denotă răspuns în evoluție

^a analiza comisiei independente de analiză conform criteriilor RECIST v1.1

^b pacienții cu tumora primară la nivelul SNC au fost evaluați conform evaluării investigatorului, cu utilizarea criteriilor RANO sau RECIST v1.1

^c cu 3 pacienți care au cancer mamar non-secretor (1 cu răspuns complet, 1 cu răspuns parțial și 1 cu boală progresivă) și 2 pacienți care au cancer mamar secretor (1 cu răspuns parțial și 1 cu boală stabilă)

Având în vedere raritatea cancerului cu test de fuziune TRK pozitiv, au fost studiați pacienți cu mai multe tipuri de tumori, cu un număr limitat de pacienți la unele tipuri de tumori care cauzează incertitudine în rata de răspuns global. Rata de răspuns global (RRG / ORR) în populația totală nu poate reflecta răspunsul specific într-un anumit tip de tumori.

La subpopulația de adulți (n=109), ORR a fost 63%. La subpopulația pediatrică (n=55), ORR a fost 91%.

La 165 de pacienți cu caracterizare moleculară largă înainte de tratamentul cu larotretinib, ORR la 79 de pacienți care au avut alte modificări genomice în plus față de fuziunea genei NTRK a fost de 58%, iar la 86 pacienți fără alte modificări genomice ORR a fost de 74%.

Setul analizei primare cumulative

Setul de analiză cumulativă primară a constat din 164 de pacienți și nu a inclus tumori primare ale SNC. Timpul median sub tratament înaintea progresiei bolii a fost de 14,7 luni (interval: 0,10 până la 51,6 luni) bazat pe rezultatul final la data limită iulie 2019. La patruzeci și patru de procente dintre pacienți s-a administrat VITRAKVI timp de 12 luni sau mai mult, iar la 21% s-a administrat VITRAKVI timp de 24 luni sau mai mult, la momentul analizei urmărirea fiind în curs de desfășurare. La momentul analizei nu se atinsese durata mediană a răspunsului, estimându-se că 76% [ÎI 95%: 67, 85] dintre răspunsuri au durat 12 luni sau mai mult, iar 67% [ÎI 95%: 55, 78] dintre răspunsuri au durat 24 luni sau mai mult. Nouăzeci de procente (90%) [ÎI 95%: 85, 95] dintre pacienții tratați erau în viață la un an de la începerea terapiei și 82% [ÎI 95%: 75, 90] după doi ani, cu mediana pentru supraviețuirea generală care nu a fost încă atinsă. La momentul analizei supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 33,4 luni, cu o rată a supraviețuirii generale fără progresie de 66% [ÎI 95%: 58, 74] după 1 an și de 58% [ÎI 95%: 48, 67] după 2 ani.

Modificarea mediană a dimensiunii tumorii în setul analizei primare cumulative a fost reprezentată de o scădere de 68%.

Pacienți cu tumori primare la nivelul SNC

La data limită pentru colectarea datelor, dintre cei 24 de pacienți cu tumori primare la nivelul SNC, răspunsul confirmat s-a observat la 5 pacienți (21%), cu 2 din 24 de pacienți (8%) cu răspuns complet și 3 pacienți (12,5%) cu răspuns parțial. La alți 2 pacienți (8%) încă nu s-a observat răspunsul parțial confirmat. Alți 15 pacienți (63%) au avut boală stabilă. Doi pacienți (8%) au avut boală progresivă. La data limită pentru colectarea datelor, perioada de tratament varia între 1,2 și 21,4 luni și era în curs de desfășurare la 15 din 24 pacienți, cu unul dintre acești pacienți care primea tratament post-progresie.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu cancer cărora li s-au administrat capsule de VITRAKVI, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de larotrectinib au fost atinse la aproximativ 1 oră după administrarea dozei. Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 3 ore, iar starea de echilibru se atinge în decurs de 8 zile, cu o acumulare sistemică de 1,6 ori. La doza recomandată de 100 mg administrată de două ori pe zi, media aritmetică la starea de echilibru (\pm abaterea standard) ale C_{max} și ASC zilnice la adulți au fost 914 ± 445 ng/ml, respectiv 5410 ± 3813 ngx oră/ml. Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib nu este substrat pentru OATP1B1 sau OATP1B3.

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrațiile relevante clinic și este puțin probabil să afecteze clearance-ul substraturilor acestor CYP.

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib nu inhibă transportorii BCRP, gp-P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 și MATE2-K la concentrațiile relevante clinic și este puțin probabil să afecteze clearance-ul substraturilor acestor transportori.

Absorbție

VITRAKVI este disponibil sub formă de capsulă și soluție orală.

Biodisponibilitatea medie absolută a larotrectinib a fost de 34% (interval: 32% până la 37%) după administrarea unei doze unice orale de 100 mg. La subiecții sănătoși adulți, ASC a larotrectinib administrat sub forma farmaceutică de soluție orală a fost similară cu cea observată în cazul administrării sub formă de capsula, cu C_{max} cu 36% mai mare în cazul formei farmaceutice de soluție orală.

C_{max} a larotrectinib a fost redusă cu aproximativ 35% și nu a avut niciun efect asupra ASC la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat VITRAKVI după o masă cu conținut crescut de grăsimi și de calorii, comparativ cu C_{max} și ASC după repausul alimentar peste noapte.

Efectul medicamentelor care induc creșterea pH-ului gastric asupra larotrectinib

Larotrectinib prezintă solubilitate dependentă de pH. Studiile *in vitro* arată că în volume de lichid relevante pentru tractul gastrointestinal (GI), larotrectinib este complet solubil în întregul interval de valori ale pH de la nivelul tractului GI. Prin urmare, este puțin probabil ca larotrectinib să fie afectat de medicamentele care modifică pH-ul.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al larotrectinib la subiecții adulți sănătoși a fost de 48 l după administrarea intravenoasă a unui microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg administrată oral. Legarea larotrectinib de proteinele plasmatică umane *in vitro* a fost de aproximativ 70% și a fost independentă de concentrația de medicament. Valoarea raportului concentrațiilor sânge-plasmă a fost de aproximativ 0,9.

Metabolizare

Larotrectinib a fost metabolizat predominant prin intermediul CYP3A4/5 *in vitro*. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 100 mg de larotrectinib marcat radioactiv la subiecții adulți sănătoși, larotrectinib sub formă nemodificată (19%) și un O-glucuroconjugat care se formează după pierderea grupării hidroxipirolidină-uree (26%) au reprezentat componentele majore ale medicamentului marcat radioactiv în circulația sanguină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al larotrectinib în plasma pacienților cu cancer cărora li s-a administrat VITRAKVI 100 mg de două ori pe zi a fost de aproximativ 3 ore. Clearance-ul (Cl) mediu al larotrectinib a fost de aproximativ 34 l/oră după administrarea intravenoasă a unui microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg de VITRAKVI administrată oral.

Excreție

După administrarea pe cale orală a 100 mg de larotrectinib marcat radioactiv la subiecți adulți sănătoși, 58% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în materiile fecale, iar 39% a fost recuperată în urină, iar atunci când s-a administrat o doză de microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg de larotrectinib administrată oral, 35% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în materiile fecale și 53% a fost recuperată în urină. Frațiunea excretată sub formă de medicament nemodificat în urină a fost de 29% după administrarea dozei i.v. de microtrasor, indicând că excreția renală directă a reprezentat 29% din clearance-ul total.

Liniaritate/Non-liniaritate

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de larotrectinib după o doză unică la subiecți adulți sănătoși au fost proporționale cu doza la doze de până la 400 mg și ușor mai crescute decât proporțional cu doza la doze de 600 până la 900 mg.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, expunerea (C_{max} și ASC) la copii și adolescenți (1 lună până la < 3 luni) la doza recomandată de 100 mg/m² cu o doză maximă de 100 mg de două ori pe zi a fost de 3 ori mai mare decât la adulți (> 18 ani) cărora li s-a administrat doza de 100 mg de două ori pe zi. La doza recomandată, C_{max} la copii și adolescenți (> 3 luni până la < 12 ani) a fost mai mare decât la adulți, dar ASC a fost similară cu cea de la adulți. Pentru copii și adolescenți cu vârstă mai mare de 12 ani, doza recomandată este foarte probabil să d valori ale C_{max} și ASC similare cu cele observate la adulți.

Datele care definesc expunerea la copii mici (de la 1 lună până la <6 ani) la doza recomandată sunt limitate (n = 33).

Vârstnici

Datele provenite de la vârstnici sunt limitate. Sunt disponibile date de farmacocinetică numai de la 2 pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică

S-a efectuat un studiu de farmacocinetică la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și la subiecți adulți sănătoși, cu rol de control, cu funcție hepatică normală, puși în corespondență din punct de vedere al vârstei, indicelui de masă corporală și sexului. Tuturor subiecților li s-a administrat o doză unică de 100 mg de larotrectinib. S-a observat o creștere a ASC_{0-inf} a larotrectinib la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, de 1,3, 2, respectiv 3,2 ori față de cei cu funcție hepatică normală. S-a observat o creștere ușoară a C_{max} , cu 1,1, 1,1, respectiv 1,5 ori.

Pacienți cu insuficiență renală

S-a efectuat un studiu de farmacocinetică la subiecți cu boală renală în stadiu terminal care necesitau dializă, precum și la subiecți adulți sănătoși, cu rol de control, cu funcție renală normală, puși în corespondență din punct de vedere al vârstei, indicelui de masă corporală și sexului. Tuturor subiecților li s-a administrat o doză unică de 100 mg de larotrectinib. S-a observat o creștere a C_{max} și a ASC_{0-inf} ale larotrectinib, de 1,25, respectiv 1,46 ori la subiecții cu insuficiență renală față de cei cu funcție renală normală.

Alte grupe speciale de pacienți

Sexul nu a părut să influențeze farmacocinetica larotrectinib într-o măsură relevantă clinic. Nu există suficiente date pentru a investiga influența potențială a rasei asupra expunerii sistemice la larotrectinib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

Toxicitatea sistemică a fost evaluată în studii cu administrare orală zilnică timp de până la 3 luni la șobolan și maimuță. S-au observat leziuni cutanate care au impus limitarea dozei numai la șobolan, iar acestea au fost responsabile în principal pentru mortalitate și morbiditate. La maimuță nu s-au observat leziuni cutanate.

La maimuță, doza a fost limitată din cauza semnelor clinice de toxicitate gastrointestinală. S-a observat toxicitate severă (STD10) la șobolan, la doze care au corespuns unei nivel de 1 până la 2 ori mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată. Nu s-a observat toxicitate sistemică relevantă

la maimuță, la doze care au corespuns unui nivel >10 ori față de ASC la om, la doza clinică recomandată.

Embriotoxicitate/teratogenitate

Larotrectinib nu a fost teratogen și embriotoxic la administrarea zilnică în perioada de organogeneză la femele de șobolan și iepure gestante, la doze materno-toxice, adică corespunzătoare unui nivel de 32 ori (șobolan) și 16 ori (iepure) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată.

Larotrectinib traversează placenta la ambele specii.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii cu larotrectinib privind fertilitatea. În cadrul studiilor de toxicitate cu durata de 3 luni, larotrectinib nu a avut niciun efect histologic asupra organelor de reproducere masculine la șobolan și maimuță, la nivelul cel mai crescut al dozelor care au corespuns unui nivel de aproximativ 7 ori (masculi de șobolan) și 10 ori (masculi de maimuță) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată. În plus, larotrectinib nu a avut niciun efect asupra spermatogenezei la șobolan.

În cadrul unui studiu cu doze repetate, cu durata de 1 lună la șobolan, s-au observat mai puțini corpi luteali, incidența crescută a anestrului și scăderea greutateii uterine cu atrofiie uterină, iar aceste efecte au fost reversibile. În cadrul studiilor de toxicitate cu durata de 3 luni nu s-au observat efecte asupra organelor de reproducere feminine la șobolan și maimuță, la doze care au corespuns unui nivel de aproximativ 3 ori (femele de șobolan) și 17 ori (femele de maimuță) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată.

Larotrectinib a fost administrat la exemplare tinere de șobolan începând cu ziua postnatală (ZPN) 7 până la 70. A fost observată mortalitate înainte de înțârcare (înainte de ZPN 21) la un nivel crescut al dozei care corespunde unui interval cuprins între 2,5 și 4 ori ASC la doza recomandată. Au fost observate efecte asupra creșterii și asupra sistemului nervos într-un interval cuprins între 0,5 și 4 ori ASC la doza recomandată. Creșterea în greutate a fost scăzută la puii de sex masculin și feminin înainte de înțârcare, cu o creștere după înțârcare la puii de sex feminin la finalul expunerii, la puii de sex masculin creșterea în greutate scăzută fiind observată și după înțârcare, fără recuperare. Reducerea creșterii la puii de sex masculin a fost asociată cu întârzierea pubertății. Efectele asupra sistemului nervos (adică afectarea funcționării membrelor posterioare și, probabil, creșterea închiderii pleoapelor) au evidențiat recuperare parțială. De asemenea, a fost raportată o scădere a ratei sarcinilor, în pofida monteii normale, la nivelul crescut al dozei.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu larotrectinib.

Larotrectinib nu a fost mutagen la testele privind mutația bacteriană inversă (Ames) și la testele *in vitro* de mutagenză la mamifere. Larotrectinib a fost negativ la testul *in vivo* al micronucleilor la șoarece la doza maximă tolerată de 500 mg/kg.

Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

Studiile farmacologice privind evaluarea siguranței larotrectinib au inclus mai multe studii *in vitro* și *in vivo* care au evaluat efectele asupra sistemelor CV, SNC, respirator și GI la diferite specii.

Larotrectinib nu a avut reacții adverse asupra parametrilor hemodinamici și asupra intervalelor ECG la maimuțele pentru care s-au efectuat măsurători la distanță la expuneri (C_{max}) care sunt de aproximativ 6 ori mai mari decât expunerile terapeutice la om. Larotrectinib nu a prezentat constatări neurocomportamentale la animalele adulte (șobolan, șoarece, macac) la o expunere (C_{max}) de cel puțin 7 ori mai mare decât expunerea la om. Larotrectinib nu a avut niciun efect asupra funcției respiratorii la șoareci, la expuneri (C_{max}) de cel puțin 8 ori expunerea terapeutică la om. La șobolan, larotrectinib a accelerat tranzitul intestinal și a determinat creșterea secreției gastrice și a acidității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare

Șelac

Indigotină (E 132)

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol (E 1520)

Dimeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu capac fără filet din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu strat sigilat termic din polietilenă (PE).

Fiecare cutie conține un flacon cu 56 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2019

Data ultimei reautorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 20 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție orală conține sucroză 295 mg, sorbitol 22 mg, propilenglicol 1,2 mg și metil parahidroxibenzoat 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede de culoare galbenă până la portocaliu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VITRAKVI în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul *NTRK* (receptor neurotrofic de tirozin kinază) și

- care au o boală avansată local sau metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă și
- care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VITRAKVI trebuie efectuat de medici cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Prezența unei fuziuni de gene *NTRK* la nivelul unei probe tumorale trebuie confirmată printr-un test validat înainte de inițierea tratamentului cu VITRAKVI.

Doze

Adulți

Doza recomandată la adulți este larotrectinib 100 mg de două ori pe zi, până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Copii și adolescenți

Administrarea dozelor la copii și adolescenți se bazează pe aria suprafeței corporale (BSA). Doza recomandată la copii și adolescenți este larotrectinib 100 mg/m² de două ori pe zi, cu un maxim de 100 mg per doză, până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp pentru a compensa doza uitată. Pacienții trebuie să ia doza următoare la următoarea oră programată. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie să ia o doză suplimentară pentru a compensa cantitatea eliminată prin vărsături.

Modificarea dozei

Pentru toate reacțiile adverse de gradul 2, poate fi adecvată continuarea administrării dozei, însă se recomandă monitorizarea atentă, pentru a exista siguranța că nu apare agravarea toxicității. Pacienții cu creșteri de gradul 2 ale valorilor serice ale ALT și/sau AST trebuie să fie urmăriți prin evaluări seriale de laborator la interval de una până la două săptămâni după observarea toxicității de gradul 2 și până la remitere, pentru a stabili dacă este necesară o întrerupere a administrării sau o reducere a dozei.

Pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4:

- Administrarea VITRAKVI trebuie suspendată până la remiterea reacției adverse sau ameliorarea acesteia până la nivelul inițial sau gradul 1. Administrarea se reia cu următoarea modificare a dozei, dacă remiterea are loc în decurs de 4 săptămâni.
- Administrarea VITRAKVI trebuie oprită definitiv dacă o reacție adversă nu se remite în decurs de 4 săptămâni.

Modificările dozei recomandate pentru VITRAKVI în caz de reacții adverse sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificările dozei recomandate pentru VITRAKVI în caz de reacții adverse

Modificarea dozei	Pacienți adulți, adolescenți și copii cu aria suprafeței corporale de cel puțin 1,0 m²	Copii și adolescenți cu aria suprafeței corporale mai mică de 1,0 m²
Prima	75 mg de două ori pe zi	75 mg/m ² de două ori pe zi
A doua	50 mg de două ori pe zi	50 mg/m ² de două ori pe zi
A treia	100 mg o dată pe zi	25 mg/m ² de două ori pe zi ^a

^a Pacienții copii și adolescenți cărora li se administrează doza de 25 mg/m² de două ori pe zi, trebuie să rămână la această doză, chiar dacă aria suprafeței corporale devine mai mare de 1,0 m² în timpul tratamentului. Doza maximă trebuie să fie de 25 mg de două ori pe zi la a treia modificare a dozei.

Administrarea VITRAKVI trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera VITRAKVI după trei modificări ale dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza inițială de VITRAKVI trebuie redusă cu 50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) până la severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Dacă este necesară administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A4, doza de VITRAKVI trebuie redusă cu 50%. După o perioadă de 3 până la 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului, administrarea VITRAKVI trebuie reluată la doza utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

VITRAKVI este destinat administrării orale.

VITRAKVI este disponibil sub formă de capsulă sau soluție orală cu biodisponibilitate orală echivalentă, care pot fi substituie una altele.

Soluția orală trebuie administrată pe gură, utilizând o seringă pentru administrare orală cu volumul de 1 ml sau 5 ml sau enteral, utilizând o sondă nazogastrică.

- Pentru dozele sub 1 ml trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 1 ml. Volumul calculat al dozei trebuie rotunjit până la cea mai apropiată treaptă de 0,1 ml.
- Pentru dozele de 1 ml și peste trebuie utilizată o seringă pentru administrare orală de 5 ml. Volumul dozei trebuie calculat până la cea mai apropiată treaptă de 0,2 ml.
- VITRAKVI nu trebuie amestecat cu formule de alimentare, dacă se administrează prin sondă nazogastrică de hrănire. Amestecul cu formulele de alimentare poate duce la blocarea sondei.
- Pentru instrucțiunile de utilizare a seringilor pentru administrare orală și a sondelor nazogastrice, vezi pct. 6.6.

Soluția orală poate fi luată cu sau fără alimente, însă nu trebuie luată cu grepfrut sau suc de grepfrut.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitate în toate tipurile de tumori

Beneficiul VITRAKVI a fost stabilit în studiile cu un singur braț, care cuprind un eșantion relativ mic de pacienți ale căror tumori prezintă fuzionări de gene *NTRK*. Efectele favorabile ale VITRAKVI au fost demonstrate pe baza ratei globale de răspuns și a duratei răspunsului la un număr limitat de tipuri de tumori. Efectul poate fi diferit cantitativ în funcție de tipul tumorii, precum și de modificările genetice concomitente (vezi pct. 5.1). Din aceste motive, VITRAKVI trebuie utilizat doar dacă nu există opțiuni de tratament pentru care s-a stabilit beneficiul clinic sau în cazul în care astfel de opțiuni de tratament au fost epuizate (respectiv, nu există opțiuni de tratament satisfăcătoare).

Reacții neurologice

S-au raportat reacții neurologice, incluzând amețeală, tulburări ale mersului și parestezie la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib (vezi pct. 4.8). Pentru majoritatea reacțiilor neurologice, debutul a avut loc în primele trei luni de tratament. Trebuie luată în considerare amânarea, reducerea sau oprirea administrării dozelor de VITRAKVI, în funcție de severitatea și persistența acestor simptome (vezi pct. 4.2).

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

S-a raportat creșterea valorilor serice ale ALT și AST la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib (vezi pct. 4.8). Majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT și AST au apărut în primele 3 luni de tratament.

Trebuie monitorizată funcția hepatică, incluzând evaluări ale ALT și AST, înainte de prima doză și lunar în primele 3 luni de tratament, iar ulterior periodic în timpul tratamentului, cu testare mai frecventă la pacienții la care apar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. Administrarea VITRAKVI se suspendă sau se oprește definitiv în funcție de severitate. Dacă se suspendă, doza de VITRAKVI trebuie modificată la reluare (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inductori CYP3A4/P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați CYP3A4/P-gp cu VITRAKVI, din cauza riscului de expunere scăzută (vezi pct. 4.5).

Contracepția la femei și bărbați

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 4.6). Bărbații aflați la vârsta fertilă, cu o parteneră aflată la vârsta fertilă care nu este gravidă, trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală (vezi pct. 4.6).

Informații importante privind unele componente

Sucroză: poate dăuna dinților. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitol: Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu: acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Propilenglicol: Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool-dehidrogenază cum ar fi alcoolul etilic poate determina reacții adverse severe la nou-născuți.

Parahidroxibenzoat: poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra larotrectinib

Efectul inhibitorilor CYP3A, ai gp-P și ai BCRP asupra larotrectinib

Larotrectinib este un substrat al citocromului P450 (CYP) 3A, al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP). Administrarea VITRAKVI concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A, ai gp-P și ai BCRP (de exemplu atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, troleandomicină, voriconazol sau grepfrut) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de larotrectinib (vezi pct. 4.2). Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A și un inhibitor al gp-P și al BCRP) 200 mg o dată pe zi timp de 7 zile a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale larotrectinib de 2,8 ori, respectiv de 4,3 ori.

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu o doză unică de 600 mg de rifampină (un inhibitor al gp-P și al BCRP) a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale larotrectinibului de 1,8 ori, respectiv de 1,7 ori.

Efectul inductorilor CYP3A și al gp-P asupra larotrectinib

Administrarea VITRAKVI concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A și ai gp-P (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină sau sunătoare) poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de larotrectinib și trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea unei doze unice de 100 mg de VITRAKVI concomitent cu rifampină (un inductor puternic al CYP3A și al gp-P) 600 mg de două ori pe zi timp de 11 zile a determinat scăderea C_{max} și a ASC ale larotrectinibului cu 71%, respectiv 81%. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul unui inductor moderat, dar este prevăzută o scădere a expunerii la larotrectinib.

Efectele larotrectinib asupra altor medicamente

Efectul larotrectinib asupra substraturilor CYP3A

Datele clinice de la subiecți adulți sănătoși indică faptul că administrarea concomitentă a VITRAKVI (100 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) a determinat creșterea C_{max} și a ASC ale midazolamului administrat pe cale orală, de 1,7 ori, în comparație cu monoterapia cu midazolam, ceea ce sugerează că larotrectinib este un inhibitor slab al CYP3A.

Trebuie manifestată precauție la utilizarea concomitentă a substraturilor CYP3A cu indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus sau tacrolimus) la pacienții tratați cu VITRAKVI. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a acestor substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic îngust la pacienții tratați cu VITRAKVI, pot fi necesare reduceri ale dozelor substraturilor CYP3A, din cauza reacțiilor adverse.

Efectul larotrectinib asupra substraturilor CYP2B6

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib induce CYP2B6. Administrarea de larotrectinib concomitent cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu bupropionă, efavirenz) poate determina scăderea expunerii la acestea.

Efectul larotrectinib asupra altor substraturi ale transportorilor

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib este un inhibitor slab al OATP1B1. Nu au fost efectuate studii clinice pentru investigarea interacțiunilor cu substraturi ale OATP1B1. Prin urmare, în cazul administrării de larotrectinib concomitent cu substraturi ale OATP1B1 (de exemplu, valsartan, statine), nu se poate exclude un posibil efect de creștere a expunerii la acestea.

Efectul larotrectinib asupra substratului enzimelor reglate de PXR

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib este un inhibitor slab al enzimelor reglate de PXR (de exemplu, familia CYP2C și UGT). Administrarea concomitentă a larotrectinib cu substraturile CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19 (de exemplu, repaglinidă, warfarină, tolbutamidă sau omeprazol) poate scădea expunerea acestora.

Contraceptive hormonale

În prezent nu se cunoaște dacă larotrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, femeilor care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să li se recomande să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pe baza mecanismului de acțiune, nu se pot exclude efectele dăunătoare asupra fătului în cazul administrării de larotrectinib la o femeie gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu VITRAKVI.

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală. Deoarece în prezent nu se cunoaște dacă larotrectinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

Bărbații aflați la vârsta fertilă, cu o parteneră aflată la vârsta fertilă care nu este gravidă, trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după doza finală.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea larotrectinib la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea VITRAKVI în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă larotrectinib/metaboliții acestuia se secretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu VITRAKVI și timp de 3 zile după doza finală.

Fertilitatea

Datele clinice privind efectul larotrectinib asupra fertilității sunt inexistente. Nu s-au observat efecte relevante asupra fertilității în studiile privind toxicitatea după doze repetate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VITRAKVI are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețea și fatigabilitate la pacienții cărora li s-a administrat larotrectinib, în majoritatea cazurilor de gradul 1 și 2, în primele 3 luni de tratament. Acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în această perioadă. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când sunt siguri în mod rezonabil că tratamentul cu VITRAKVI nu are efecte adverse asupra lor (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse la medicament, în ordinea descrescătoare a frecvenței, au fost creșterea valorilor serice ale ALT (32%), fatigabilitate (30%), constipația (29%), creșterea valorilor serice ale AST (27%), amețea (26%), vărsăturile (23%), anemia (23%) și greața (22%).

Majoritatea reacțiilor adverse a fost de gradul 1 sau 2. Pentru reacțiile adverse de scădere a numărului de neutrofile (1%), creștere a valorii serice a ALT (1 %) și de creștere a valorii serice a AST (< 1%) gradul 4 a fost cel mai crescut grad raportat. Pentru reacțiile adverse anemie, creștere ponderală, fatigabilitate, amețeală, parestezie, slăbiciune musculară, greață, mialgie, tulburări de mers, vărsături și scădere a numărului de leucocite cel mai crescut grad raportat a fost gradul 3. Toate reacțiile adverse de gradul 3 raportate au apărut la mai puțin de 5% dintre pacienți, cu excepția anemiei (8%). La 5% dintre pacienți (câte un caz pentru fiecare dintre următoarele: creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii serice a AST, adenocarcinom de canal biliar, tulburări de mers, perforație intestinală, icter, progresie a neoplasmelor maligne, număr de neutrofile scăzut, obstrucție intestinală minoră, compresie a măduvei spinării și infecție virală) s-a oprit definitiv administrarea VITRAKVI din cauza reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului, indiferent de atribuire. Majoritatea reacțiilor adverse care au dus la reducerea dozei au apărut în primele trei luni de tratament.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța VITRAKVI a fost evaluată la 196 de pacienți cu cancer cu test de fuziune a genei TRK pozitiv, în cadrul unuia dintre cele trei studii clinice în curs de desfășurare 1, 2 (“NAVIGATE”) și 3 (“SCOUT”). Caracteristicile generale ale populației privind siguranța au fost reprezentate de pacienți cu o vârstă mediană de 37,5 ani (interval: 0,1, 84), 37% dintre pacienți fiind copii și adolescenți. Timpul median de tratament pentru populația generală privind siguranța (n=196) a fost de 9,3 luni (interval: 0,10 până la 51,6). Reacțiile adverse la medicament raportate la pacienții (n=196) tratați cu VITRAKVI sunt prezentate în Tabelul 2 și în Tabelul 3.

Reacțiile adverse la medicament sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament raportate la pacienții cu cancer cu test de fuziune a genei *TRK* pozitiv care au fost tratați cu VITRAKVI la doza recomandată (siguranța generală a populației n=196)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Toate gradele	Gradele 3 și 4
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	
	Frecvente		Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) ^a
	Mai puțin frecvente		Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeală	
	Frecvente	Tulburări ale mersului Parestezie	Amețeală Parestezie
	Mai puțin frecvente		Tulburări de mers
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Constipație Vărsături	
	Frecvente	Disgeuzie ^b	
	Mai puțin frecvente		Greață Vărsături
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie	
	Frecvente	Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	
	Frecvente		Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	
	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) ^a Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) ^a Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)

^a Au fost raportate reacții de gradul 4

^b RA disgeuzie include termenii preferați „disgeuzie” și „tulburare gustativă”

Tabelul 3: Reacțiile adverse la medicament raportate la copii și adolescenți cu cancer cu test de fuziune a genei TRK pozitiv care au fost tratați cu VITRAKVI la doza recomandată (n=73); toate gradele

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Sugari și copii mici (n=29)^a	Copii (n=30)^b	Adolescenți (n=14)	Copii și adolescenți (n=73)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)	Anemie Scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) Scădere a numărului de leucocite (leucopenie)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente			Amețeală	
	Frecvente		Amețeală Parestezie Tulburări ale mersului	Parestezie	Amețeală Parestezie Tulburări ale mersului
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Constipație Vărsături	Greață Constipație Vărsături	Greață Vărsături	Greață Constipație Vărsături
	Frecvente		Disgeuzie	Constipație	Disgeuzie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente		Mialgie Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară	Mialgie Slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	Fatigabilitate	Fatigabilitate	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei (ALT) Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) Creștere ponderală (creștere anormală în greutate) Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline
	Frecvente		Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	Creștere ponderală (creștere anormală în greutate)	

- ^a Sugari și copii (28 de zile până la 23 de luni): au fost raportate două grade de scădere a numărului de neutrofile (neutropenie) de grad 4. Reacțiile de grad 3 au inclus șapte cazuri de scădere a numărului de neutrofile (neutropenie), trei cazuri de anemie, trei cazuri de creștere ponderală (creștere anormală în greutate) și câte un caz de creștere a valorilor serice a ALT și de vărsături.
- ^b Copii (2 până la 11 ani): nu au fost raportate reacții de grad 4. Au fost raportate trei cazuri de reacție adversă de grad 3 care au inclus număr scăzut de neutrofile (neutropenie) și câte un caz din fiecare de parestezie și mialgie.
- ^c Adolescenți (12 până la <18 ani): nu au fost raportate reacții adverse de gradul 3 și 4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții neurologice

În cadrul bazei de date generale privind siguranța (n=196), reacția neurologică de grad maxim observată a fost de gradul 3, fiind observată la cinci (3%) dintre pacienți și a inclus amețeală (doi pacienți, 1%), parestezie (2 pacienți, 1%) și creștere în greutate (un pacient, <1%). Incidența globală a fost de 26% pentru amețeală, 8% pentru parestezie și 4% pentru tulburări ale mersului. Reacțiile neurologice care au dus la modificarea dozei au inclus amețeală (2%), parestezie (1%) și tulburări ale mersului (<1%). Un pacient a întrerupt permanent tratamentul din cauza tulburărilor de mers de gradul 3. În toate cazurile, cu excepția unui caz, pacienții cu dovezi de activitate antitumorală la care a fost necesară reducerea dozei au putut continua administrarea la o doză redusă și/sau cu o schemă terapeutică modificată (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

În cadrul bazei de date generale privind siguranța (n=196), creșterea valorilor serice ale transaminazelor de grad maxim observată a fost reprezentată de creșterea valorilor serice ale ALT de gradul 4 la 2 pacienți (1%) și creșterea valorilor serice ale AST la 1 pacient (<1%). Creșteri ale valorilor serice ale ALT de gradul 3 au fost raportate la 4 pacienți (2%) și creșteri ale valorilor serice ale AST de gradul 3 au fost raportate la 2 pacienți (1%). Majoritatea creșterilor de gradul 3 au fost tranzitorii, apărând în prima sau a doua lună de tratament și remițându-se la gradul 1 până în lunile 3-4. S-au observat creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST de gradul 2 la 10 (5%) și respectiv la 8 (4%) dintre pacienți, iar creșterile valorilor serice ale ALT și AST de gradul 1 au fost observate la 47 (24%) și respectiv la 41 (21%) dintre pacienți.

Au apărut creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST care au dus la modificări ale dozei la 10 (5%) dintre pacienți, respectiv la 8 (4%) dintre pacienți (vezi pct. 4.4). La niciun pacient nu s-a oprit definitiv tratamentul din cauza creșterilor valorilor serice ale ALT și AST de gradul 3-4.

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Dintre cei 196 de pacienți tratați cu VITRAKVI, 73 (37%) au avut vârsta cuprinsă între 28 zile și 18 ani. Dintre acești 73 pacienți, 40% aveau vârsta cuprinsă între 28 zile și <2 ani (n=29), 41% aveau vârsta cuprinsă între 2 ani și <12 ani (n=30), iar 19% aveau vârsta cuprinsă între 12 ani și <18 ani (n=14). Profilul de siguranță la populația pediatrică (cu vârsta <18 ani) a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă, din punct de vedere al tipurilor de reacții adverse raportate. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate (vezi Tabelul 3) și s-au remis fără modificarea dozei sau oprirea administrării de VITRAKVI. Reacțiile adverse precum vărsături (38% față de 15% la adulți), scădere a numărului de leucocite (16% față de 11% la adulți), scădere a numărului de neutrofile (27% față de 7% la adulți) și creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (12% față de 4% la adulți) au fost mai frecvente la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.

Vârstnici

Dintre cei 196 pacienți din populația generală privind siguranța cărora li s-a administrat VITRAKVI, 35 (18%) dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, iar 10 (5%) dintre pacienți aveau vârsta de 75 ani sau peste. Profilul de siguranță la pacienții vârstnici (vârstă ≥65 ani) este în concordanță cu cel observat la pacienții mai tineri. Reacția adversă precum tulburări ale mersului (11% față de 5% la toți adulții) a fost mai frecventă la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu VITRAKVI este limitată. Simptomele supradozajului nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, medicii trebuie să utilizeze măsuri generale de susținere și să administreze tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice și imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei; codul ATC: L01XE53.

Mecanism de acțiune

Larotrectinib este un inhibitor competitiv cu adenzinotriofosfatul (ATP) și un inhibitor selectiv al receptorului tropomiozin – kinazei (TRK), care a fost conceput în mod rațional pentru a evita activitatea cu kinazele în afara țintei. Ținta pentru larotrectinib este familia TRK de proteine, incluzând TRKA, TRKB și TRKC, care sunt codificate de genele *NTRK1*, *NTRK2*, respectiv *NTRK3*. În cadrul unui set amplu de teste pe bază de enzime purificate, larotrectinib a inhibat TRKA, TRKB și TRKC cu valori ale CI_{50} între 5 și 11 nM. Orice altă activitate la nivel de kinaze a avut loc numai la concentrații de 100 de ori mai crescute. La modelele tumorale *in vitro* și *in vivo*, larotrectinib a demonstrat activitate antitumorală la nivelul celulelor cu activare constitutivă a proteinelor TRK rezultată din fuziuni ale genelor, deleție a unui domeniu de reglare proteică sau la nivelul celulelor cu supraexprimare a proteinelor TRK.

Evenimentele de fuziune în cadrul genelor care rezultă în urma rearanjărilor cromozomiale ale genelor umane *NTRK1*, *NTRK2* și *NTRK3* duc la formarea de proteine de fuziune TRK oncogene. Aceste proteine chimerice noi, oncogene, rezultate, sunt exprimate cu aberații, ceea ce duce la activarea în continuare a căilor de semnalare în aval de către activitatea kinazei constitutive, căi implicate în proliferarea și supraviețuirea celulelor, ceea ce duce la cancer cu fuziunea TRK pozitivă.

Au fost observate mutații de rezistență dobândită după progresie în cazul administrării de inhibitori TRK. Larotrectinib a manifestat o activitate minimă la nivelul liniilor celulare cu mutații punctuale în domeniul kinazei TRKA, inclusiv mutația de rezistență dobândită identificată clinic, G595R. Mutațiile punctuale în domeniul kinazei TRKC cu rezistență dobândită, identificată clinic, la larotrectinib includ G623R, G696A și F617L.

Cauzele moleculare pentru rezistența primară la larotrectinib nu sunt cunoscute. Prin urmare, nu se cunoaște dacă prezența unui factor oncogen concomitent în plus față de fuziunea unei gene NTRK afectează eficacitatea inhibării TRK. Impactul măsurat al modificărilor genomice concomitente asupra eficienței larotrectinib este prezentat mai jos (vezi eficacitatea clinică).

Efect farmacodinamic

Electrofiziologie cardiacă

La 36 subiecți adulți sănătoși cărora li s-au administrat doze unice care au variat de la 100 mg la 900 mg, VITRAKVI nu a prelungit intervalul QT în nicio măsură relevantă clinic.

Doza de 200 mg corespunde unei expuneri maxime (C_{max}), similară celei observate în cazul utilizării de larotrectinib 100 mg de două ori pe zi la starea de echilibru. A fost observată o scurtare a intervalului QTcF la administrarea VITRAKVI, cu un efect mediu maxim observat între 3 și 24 ore după C_{max} , cu o scădere a mediei geometrice a intervalului QTcF față de momentul inițial de -13,2 msec (interval: de la -10 la -15,6 msec). Relevanța clinică a acestei constatări nu a fost stabilită.

Eficacitate clinică

Prezentare generală a studiilor

Eficacitatea și siguranța VITRAKVI au fost studiate în cadrul a trei studii clinice multicentrice, în regim deschis, cu grup unic, efectuate la pacienți adulți, adolescenți și copii cu cancer (Tabelul 4). Studiile sunt încă în curs de desfășurare.

În Studiul 1 și Studiul 3 („SCOUT”) a fost permisă participarea pacienților cu și fără fuziune a genei *NTRK* documentată. Pacienții înrolați în Studiul 2 („NAVIGATE”) trebuiau să prezinte cancer cu fuziune TRK pozitivă. Setul primar cumulativ de analiză privind eficacitatea a inclus 164 pacienți cu cancer cu fuziune TRK pozitivă înrolați în cadrul a trei studii, cu boală cuantificabilă evaluată pe baza criteriilor RECIST v1.1, o tumoră primară non-SNC, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de larotrectinib din iulie 2019. Era necesar ca acestor pacienți să li se fi administrat anterior terapie standard adecvată pentru tipul tumorii și stadiul bolii să fi necesitat, în opinia investigatorului, intervenție chirurgicală radicală (cum ar fi amputarea membrelor, rezecție facială sau o procedură care ar fi putut provoca paralizie) sau pacienți pentru care era puțin probabilă tolerarea sau obținerea de beneficii clinice semnificative, în urma terapiilor disponibile asociate asistenței medicale standard în contextul bolii avansate. Parametrii criteriului principal de evaluare a eficacității au fost reprezentți de rata de răspuns global (ORR) și durata răspunsului (DOR), fiind urmăriți de o comisie independentă de evaluare în regim orb (BIRC).

Adițional, în studiul 2 („NAVIGATE”) și în studiul 3 („SCOUT”) au fost tratați 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC și boală măsurabilă la momentul inițial. Tuturor pacienților cu tumori primare la nivelul SNC li se administrase anterior tratament pentru cancer (intervenție chirurgicală, radioterapie și/sau terapie sistemică anterioară). Răspunsurile tumorale au fost evaluate de investigator utilizând criteriile RANO sau RECIST v1.1.

Identificarea fuziunilor genei *NTRK* s-a bazat pe metodele de testare moleculară: secvențierea de generație următoare (NGS), utilizată la 166 pacienți, reacția în lanț a polimerazei cu transcriere inversă (RT-PCR), utilizată la 9 pacienți, hibridizarea *in situ* cu fluorescență (FISH), utilizată la 12 pacienți și Nanostring la 1 pacient, efectuate de rutină la laboratoare atestate.

Tabelul 4: Studiile clinice care contribuie la analizele de eficacitate pentru tumorile solide și primare la nivelul SNC

Denumirea, protocolul și populația de pacienți ale studiului	Doza și prezentarea	Tipuri de tumori incluse în analiza de eficacitate	n
Studiul 1 NCT02122913 • Studiu de fază 1, în regim deschis, de creștere a dozei și extindere; faza de extindere impunea prezența tumorilor cu fuziune a genei <i>NTRK</i> • Pacienți adulți (≥18 ani) cu tumori solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i>	Doze de până la 200 mg o dată sau de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Tiroidă (n=4) Glanda salivară (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcom de țesut moale (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} Cancer primar necunoscut (n=1)	13
Studiul 2 „NAVIGATE” NCT02576431 • Studiu de fază 2, multinațional, în regim deschis, cu „coș” de tumori • Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta ≥12 ani cu tumori solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i>	100 mg de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Tiroidă (n=23) ^b Glanda salivară (n=18) Sarcom de țesut moale (n=16) NSCLC (n=11) ^{b, c} Colorectal (n=8) Primar la nivelul SNC (n=7) Melanom (n=6) Mamar, non-secretor (n=3) Mamar, secretor (n=2) GIST (n=2) ^a Biliar (n=2) Pancreatic (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} La nivelul apendicelui (n=1) Sarcom osos (n=1) Hepatic ^e (n=1) Prostatic (n=1)	105
Studiul 3 „SCOUT” NCT02637687 • Un studiu de fază 1/2, multinațional, în regim deschis, de creștere a dozei și extindere; pentru participarea la cohorta de extindere de fază 2 se impunea prezența tumorilor solide avansate cu o fuziune a genei <i>NTRK</i> , incluzând fibrosarcomul infantil avansat local • Copii și adolescenți cu vârsta ≥1 lună până la 21 ani cu cancer avansat sau cu tumori primare la nivelul SNC	Doze de până la 100 mg/m ² de două ori pe zi (25 mg, 100 mg capsule sau 20 mg/ml soluție orală)	Fibrosarcom infantil (n=32) Sarcom de țesut moale (n=18) Primar la nivelul SNC (n=17) Sarcom osos (n=1) Nefrom mezoblastic congenital (n=1) Melanom (n=1)	70
Număr total de pacienți (n)*			188

* reprezintă 164 pacienți cu evaluare a răspunsului tumoral de către CIA și 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC (inclusiv astrocitom, glioblastom, gliom, tumori glioneuronale, tumori neuronale și glial-neuronale mixte și tumoră neuroectodermică primitivă) cu evaluarea răspunsului tumoral de către investigator

^a GIST: tumoră stromală gastrointestinală

^b metastaze cerebrale observate la 6 pacienți cu NSCLC, la 4 pacienți cu tiroida afectată, la 2 pacienți cu melanom, la 1 pacient cu SCLC și la 1 pacient cu cancer mamar (non-secretor)

^c NSCLC: cancer pulmonar non-microcelular

^d SCLC: cancer pulmonar microcelular

^e carcinom hepatocelular

Caracteristicile la momentul inițial pentru cei 164 pacienți din setul cumulativ cu tumori solide cu fuziune a genei *NTRK* au fost următoarele: vârsta mediană 42 ani (interval 0,1-84 ani); 34% <18 ani și 66% ≥18 ani; 77% de rasă albă și 49% de sex masculin; și SP ECOG 0-1 (86%), 2 (12%) sau 3 (2%). La nouăzeci și patru de procente dintre pacienți s-a administrat anterior tratament pentru cancer, definit ca intervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie sistemică. Dintre aceștia, la 77% s-a administrat terapie sistemică anterioară, fiind administrat un număr median de 1 schemă anterioară de tratament sistemic. La douăzeci și două de procente dintre toți pacienții nu se administrase nicio terapie sistemică anterioară. Dintre cei 164 de pacienți cele mai frecvente tipuri de tumori au fost reprezentate de sarcomul de țesut moale (22%), fibrosarcom infantil (20%), cancer tiroidian (16%), tumoră la nivelul glandei salivare (13%) și cancer pulmonar (8%).

Caracteristicile la momentul inițial pentru cei 24 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC cu fuziune a genei *NTRK* evaluați de investigator au fost următoarele: vârsta mediană 8 ani (interval 1,3-79 ani), 20 pacienți cu vârsta <18 ani și 4 pacienți cu vârsta ≥18 ani și 19 pacienți de rasă albă și 11 pacienți de sex masculin; și SP ECOG 0-1 (22 pacienți) sau 2 (1 pacient). Tuturor pacienților li se administrase tratament anterior pentru cancer, definit ca intervenție chirurgicală, radioterapie sau terapie sistemică. Valoarea mediană a numărului de scheme de tratament sistemic anterioare a fost de 1.

Rezultate de eficacitate

Rezultatele cumulative privind eficacitatea pentru rata de răspuns global, durata răspunsului și timpul până la primul răspuns la populația de analiză primară (n=164) cu adăugarea post-hoc a tumorilor primare ale SNC (n=24), rezultând în populația totală (n=188) sunt prezentate în Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabelul 5: Rezultate cumulative privind eficacitatea în cazul tumorilor solide incluzând și excluzând tumorile primare la nivelul SNC

Parametru de eficacitate	Analiză în tumorile solide excluzând tumori primare la nivelul SNC (n=164) ^a	Analiză în tumorile solide incluzând tumori primare la nivelul SNC (n=188) ^{a, b}
Rata generală de răspuns (RRG) % (n) [ÎI 95%]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Răspuns complet (CR)	19% (31)	18% (33)
Răspuns complet anatomo-patologic ^c	5% (8)	4% (8)
Răspuns parțial (PR)	49% (80)	44% (83) ^d
Timpul până la primul răspuns (mediana, luni) [interval]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
Durata răspunsului (mediana, luni) [interval]	NA [0,0+, 50,6+]	NA [0,0+, 50,6+]
% cu durata >12 luni	76%	74%
% cu durata ≥24 luni	67%	65%

NA: nu s-a atins

+ în curs de desfășurare

^a Analiza comisiei independente de analiză conform criteriilor RECIST v1.1 pentru tumori solide, cu excepția tumorilor primare la nivelul SNC (164 pacienți).

^b Evaluarea investigatorului cu utilizarea criteriilor RANO sau RECIST v1.1 pentru tumori primare la nivelul SNC (24 pacienți).

^c Un CR anatomo-patologic a fost un CR realizat de pacienții care au fost tratați cu larotrectinib și ulterior au fost supuși rezecției chirurgicale iar la evaluarea anatomo-patologică post-chirurgicală era fără celule tumorale viabile și avea margini negative. Cel mai bun răspuns pre-chirurgical pentru acești pacienți a fost reclasificat ca CR anatomo-patologic după intervenția chirurgicală conform cu RECIST v.1.1.

^d Un 1% suplimentar (2 pacienți cu tumori primare la nivelul SNC) au avut răspunsuri parțiale, în așteptarea confirmării.

Tabelul 6: Rata de răspuns global și durata de răspuns în funcție de tipul tumorii

Tipul tumorii	Pacienți (n=188)	ORR		DOR		
		%	Î 95%	luni		Intervalul (luni)
				≥12	24	
Sarcom de țesut moale ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0.0+, 50.6+
Fibrosarcom infantil ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1.6+, 28.6+
Tiroidian ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3.7+, 32.9
Primară la nivelul SNC ^b	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1.7+, 10.1+
La nivelul glandei salivare ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1.9+, 44.7+
Pulmonar ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3.7, 36.8+
Colon ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5.4+, 20.7+
Melanom ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
Mamar ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5.6+, 9.2+
Tumără stromală gastro-intestinală ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
Sarcom osos ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
Colangiocarcinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Pancreatic ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Nefrom mezoblastic congenital ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20.8+
Cancer primar necunoscut	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
La nivelul apendicelui ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
Hepatic	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostatic	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: durata răspunsului

NC: nu este cazul din cauza cifrelor reduse sau a absenței răspunsului

NE: nu poate fi evaluat

NA: nu s-a atins

PD: progresia bolii

SD: boală stabilă

+ denotă răspuns în evoluție

^a analiza comisiei independente de analiză conform criteriilor RECIST v1.1

^b pacienții cu tumără primară la nivelul SNC au fost evaluați conform evaluării investigatorului, cu utilizarea criteriilor RANO sau RECIST v1.1

^c cu 3 pacienți care au cancer mamar non-secretor (1 cu răspuns complet, 1 cu răspuns parțial și 1 cu boală progresivă) și 2 pacienți care au cancer mamar secretor (1 cu răspuns parțial și 1 cu boală stabilă)

Având în vedere raritatea cancerului cu test de fuziune TRK pozitiv, au fost studiați pacienți cu mai multe tipuri de tumori, cu un număr limitat de pacienți la unele tipuri de tumori care cauzează incertitudine în rata de răspuns global. Rata de răspuns global (ORR) în populația totală nu poate reflecta răspunsul specific într-un anumit tip de tumori.

La subpopulația de adulți (n=109), ORR a fost 63%. La subpopulația pediatrică (n=55), ORR a fost 91%.

La 165 de pacienți cu caracterizare moleculară largă înainte de tratamentul cu larotretinib, ORR la 79 de pacienți care au avut alte modificări genomice în plus față de fuziunea genei *NTRK* a fost de 58%, iar la 86 pacienți fără alte modificări genomice ORR a fost de 74%.

Setul analizei primare cumulative

Setul de analiză cumulativă primară a constat din 164 de pacienți și nu a inclus tumori primare ale SNC. Timpul median sub tratament înaintea progresiei bolii a fost de 14,7 luni (interval: 0,10 până la 51,6 luni) bazat pe rezultatul la data limită iulie 2019. La patruzeci și patru de procente dintre pacienți s-a administrat VITRAKVI timp de 12 luni sau mai mult, iar la 21% s-a administrat VITRAKVI timp de 24 luni sau mai mult, la momentul analizei urmărirea fiind în curs de desfășurare.

La momentul analizei nu se atinsese durata mediană a răspunsului, estimându-se că 76% [II 95%: 67, 85] dintre răspunsuri au durat 12 luni sau mai mult, iar 67% [II 95%: 55, 78] dintre răspunsuri au durat 24 luni sau mai mult. Nouăzeci de procente (90%) [II 95%: 85, 95] dintre pacienții tratați erau în viață la un an de la începerea terapiei și 82% [II 95%: 75, 90] după doi ani, cu mediana pentru supraviețuirea generală care nu a fost încă atinsă. La momentul analizei supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 33,4 luni, cu o rată a supraviețuirii generale fără progresie de 66% [II 95%: 58, 74] după 1 an și de 58% [II 95%: 48, 67] după 2 ani.

Modificarea mediană a dimensiunii tumorii în setul analizei primare cumulative a fost reprezentată de o scădere de 68%.

Pacienți cu tumori primare la nivelul SNC

La data limită pentru colectarea datelor, dintre cei 24 de pacienți cu tumori primare la nivelul SNC, răspunsul confirmat s-a observat la 5 pacienți (21%), cu 2 din 24 de pacienți (8%) cu răspuns complet și 3 pacienți (12,5%) cu răspuns parțial. La alți 2 pacienți (8%) încă nu s-a observat răspunsul parțial confirmat. Alți 15 pacienți (63%) au avut boală stabilă. Doi pacienți (8%) au avut boală progresivă. La data limită pentru colectarea datelor, perioada de tratament varia între 1,2 și 21,4 luni și era în curs de desfășurare la 15 din 24 pacienți, cu unul dintre acești pacienți care primea tratament post-progresie.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu cancer cărora li s-au administrat capsule de VITRAKVI, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de larotrectinib au fost atinse la aproximativ 1 oră după administrarea dozei. Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 3 ore, iar starea de echilibru se atinge în decurs de 8 zile, cu o acumulare sistemică de 1,6 ori. La doza recomandată de 100 mg administrată de două ori pe zi, media aritmetică la starea de echilibru (\pm abaterea standard) ale C_{max} și ASC zilnice la adulți au fost 914 ± 445 ng/ml, respectiv 5410 ± 3813 ngx oră/ml. *Studiile in vitro* indică faptul că larotrectinib nu este substrat pentru OATP1B1 sau OATP1B3.

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrațiile relevante clinic și este puțin probabil să afecteze clearance-ul substraturilor acestor CYP.

Studiile *in vitro* indică faptul că larotrectinib nu inhibă transportorii BCRP, gp-P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 și MATE2-K la concentrațiile relevante clinic și este puțin probabil să afecteze clearance-ul substraturilor acestor transportori.

Absorbție

VITRAKVI este disponibil sub formă de capsulă și soluție orală.

Biodisponibilitatea medie absolută a larotrectinib a fost de 34% (interval: 32% până la 37%) după administrarea unei doze unice orale de 100 mg. La subiecții sănătoși adulți, ASC a larotrectinib administrarea sub formă farmaceutică de soluție orală a fost similară cu cea observată în cazul administrării sub formă de capsulă, cu C_{max} cu 36% mai mare în cazul formei farmaceutice de soluție orală.

C_{max} a larotrectinib a fost redusă cu aproximativ 35% și nu a avut niciun efect asupra ASC la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat VITRAKVI după o masă cu conținut crescut de grăsimi și de calorii, comparativ cu C_{max} și ASC după repausul alimentar peste noapte.

Efectul medicamentelor care induc creșterea pH-ului gastric asupra larotrectinib

Larotrectinib prezintă solubilitate dependentă de pH. Studiile *in vitro* arată că în volume de lichid relevante pentru tractul gastrointestinal (GI), larotrectinib este complet solubil în întregul interval de valori ale pH de la nivelul tractului GI. Prin urmare, este puțin probabil ca larotrectinib să fie afectat de medicamentele care modifică pH-ul.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al larotrectinib la subiecții adulți sănătoși a fost de 48 l după administrarea intravenoasă a unui microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg administrată oral. Legarea larotrectinib de proteinele plasmatică umane *in vitro* a fost de aproximativ 70% și a fost independentă de concentrația de medicament. Valoarea raportului concentrațiilor sânge-plasmă a fost de aproximativ 0,9.

Metabolizare

Larotrectinib a fost metabolizat predominant prin intermediul CYP3A4/5 *in vitro*. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 100 mg de larotrectinib marcat radioactiv la subiecții adulți sănătoși, larotrectinib sub formă nemodificată (19%) și un O-glucuroconjugat care se formează după pierderea grupării hidroxipirolidină-uree (26%) au reprezentat componentele majore ale medicamentului marcat radioactiv în circulația sanguină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al larotrectinib în plasma pacienților cu cancer cărora li s-a administrat VITRAKVI 100 mg de două ori pe zi a fost de aproximativ 3 ore. Clearance-ul (Cl) mediu al larotrectinib a fost de aproximativ 34 l/oră după administrarea intravenoasă a unui microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg de VITRAKVI administrată oral.

Excreție

După administrarea pe cale orală a 100 mg de larotrectinib marcat radioactiv la subiecți adulți sănătoși, 58% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în materiile fecale, iar 39% a fost recuperată în urină, iar atunci când s-a administrat o doză de microtrasor i.v. concomitent cu o doză de 100 mg de larotrectinib administrată oral, 35% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în materiile fecale și 53% a fost recuperată în urină. Frațiunea excretată sub formă de medicament nemodificat în urină a fost de 29% după administrarea dozei i.v. de microtrasor, indicând că excreția renală directă a reprezentat 29% din clearance-ul total.

Liniaritate/Non-liniaritate

Aria de sub curba concentrației plasmatice – în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de larotrectinib după o doză unică la subiecți adulți sănătoși au fost proporționale cu doza la doze de până la 400 mg și ușor mai crescute decât proporțional cu doza la doze de 600 până la 900 mg.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, expunerea (C_{max} și ASC) la pacienții pediatrici (1 lună până la < 3 luni) la doza recomandată de 100 mg/m² cu o doză maximă de 100 mg de două ori pe zi a fost de 3 ori mai mare decât la adulți (> 18 ani) cărora li s-a administrat doza de 100 mg de două ori pe zi. La doza recomandată, C_{max} la copii și adolescenți (> 3 luni până la < 12 ani) a fost mai mare decât la adulți, dar ASC a fost similară cu cea de la adulți. Pentru copii și adolescenți cu vârstă mai mare de 12 ani, doza recomandată este foarte probabil să dea valori ale C_{max} și ASC similare cu cele observate la adulți.

Datele care definesc expunerea la copii mici (de la 1 lună până la <6 ani) la doza recomandată sunt limitate (n = 33).

Vârstnici

Datele provenite de la vârstnici sunt limitate. Sunt disponibile date de farmacocinetică numai de la 2 pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică

S-a efectuat un studiu de farmacocinetică la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și la subiecți adulți sănătoși, cu rol de control, cu funcție hepatică normală, puși în corespondență din punct de vedere al vârstei, indicelui de masă corporală și sexului. Tuturor subiecților li s-a administrat o doză unică de 100 mg de larotrectinib. S-a observat o creștere a ASC_{0-inf} a larotrectinib la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, de 1,3, 2, respectiv 3,2 ori față de cei cu funcție hepatică normală. S-a observat o creștere ușoară a C_{max} , cu 1,1, 1,1, respectiv 1,5 ori.

Pacienți cu insuficiență renală

S-a efectuat un studiu de farmacocinetică la subiecți cu boală renală în stadiu terminal care necesitau dializă, precum și la subiecți adulți sănătoși, cu rol de control, cu funcție renală normală, puși în corespondență din punct de vedere al vârstei, indicelui de masă corporală și sexului. Tuturor subiecților li s-a administrat o doză unică de 100 mg de larotrectinib. S-a observat o creștere a C_{max} și a ASC_{0-inf} ale larotrectinib, de 1,25, respectiv 1,46 ori la subiecții cu insuficiență renală față de cei cu funcție renală normală.

Alte grupe speciale de pacienți

Sexul nu a părut să influențeze farmacocinetica larotrectinib într-o măsură relevantă clinic. Nu există suficiente date pentru a investiga influența potențială a rasei asupra expunerii sistemice la larotrectinib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

Toxicitatea sistemică a fost evaluată în studii cu administrare orală zilnică timp de până la 3 luni la șobolan și maimuță. S-au observat leziuni cutanate care au impus limitarea dozei numai la șobolan, iar acestea au fost responsabile în principal pentru mortalitate și morbiditate. La maimuță nu s-au observat leziuni cutanate.

La maimuță, doza a fost limitată din cauza semnelor clinice de toxicitate gastrointestinală. S-a observat toxicitate severă (STD10) la șobolan, la doze care au corespuns unei nivel de 1 până la 2 ori mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată. Nu s-a observat toxicitate sistemică relevantă

la maimuță, la doze care au corespuns unui nivel >10 ori față de ASC la om, la doza clinică recomandată.

Embriotoxicitate/teratogenitate

Larotrectinib nu a fost teratogen și embriotoxic la administrarea zilnică în perioada de organogeneză la femele de șobolan și iepure gestante, la doze materno-toxice, adică corespunzătoare unui nivel de 32 ori (șobolan) și 16 ori (iepure) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată.

Larotrectinib traversează placenta la ambele specii.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii cu larotrectinib privind fertilitatea. În cadrul studiilor de toxicitate cu durata de 3 luni, larotrectinib nu a avut niciun efect histologic asupra organelor de reproducere masculine la șobolan și maimuță, la nivelul cel mai crescut al dozelor care au corespuns unui nivel de aproximativ 7 ori (masculi de șobolan) și 10 ori (masculi de maimuță) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată. În plus, larotrectinib nu a avut niciun efect asupra spermatogenezei la șobolan.

În cadrul unui studiu cu doze repetate, cu durata de 1 lună la șobolan, s-au observat mai puțini corpi luteali, incidența crescută a anestrului și scăderea greutatei uterine cu atrofie uterină, iar aceste efecte au fost reversibile. În cadrul studiilor de toxicitate cu durata de 3 luni nu s-au observat efecte asupra organelor de reproducere feminine la șobolan și maimuță, la doze care au corespuns unui nivel de aproximativ 3 ori (femele de șobolan) și 17 ori (femele de maimuță) mai mare decât ASC la om, la doza clinică recomandată.

Larotrectinib a fost administrat la exemplare tinere de șobolan începând cu ziua postnatală (ZPN) 7 până la 70. A fost observată mortalitate înainte de înțârcare (înainte de ZPN 21) la un nivel crescut al dozei care corespunde unui interval cuprins între 2,5 și 4 ori ASC la doza recomandată. Au fost observate efecte asupra creșterii și asupra sistemului nervos într-un interval cuprins între 0,5 și 4 ori ASC la doza recomandată. Creșterea în greutate a fost scăzută la puii de sex masculin și feminin înainte de înțârcare, cu o creștere după înțârcare la puii de sex feminin la finalul expunerii, la puii de sex masculin creșterea în greutate scăzută fiind observată și după înțârcare, fără recuperare. Reducerea creșterii la puii de sex masculin a fost asociată cu întârzierea pubertății. Efectele asupra sistemului nervos (adică afectarea funcționării membrelor posterioare și, probabil, creșterea închiderii pleoapelor) au evidențiat recuperare parțială. De asemenea, a fost raportată o scădere a ratei sarcinilor, în pofida monteii normale, la nivelul crescut al dozei.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu larotrectinib.

Larotrectinib nu a fost mutagen la testele privind mutația bacteriană inversă (Ames) și la testele *in vitro* de mutagenză la mamifere. Larotrectinib a fost negativ la testul *in vivo* al micronucleilor la șoarece la doza maximă tolerată de 500 mg/kg.

Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

Studiile farmacologice privind evaluarea siguranței larotrectinib au inclus mai multe studii *in vitro* și *in vivo* care au evaluat efectele asupra sistemelor CV, SNC, respirator și GI la diferite specii.

Larotrectinib nu a avut reacții adverse asupra parametrilor hemodinamici și asupra intervalelor ECG la maimuțele pentru care s-au efectuat măsurători la distanță la expuneri (C_{max}) care sunt de aproximativ 6 ori mai mari decât expunerile terapeutice la om. Larotrectinib nu a prezentat constatări neurocomportamentale la animalele adulte (șobolan, șoarece, macac) la o expunere (C_{max}) de cel puțin 7 ori mai mare decât expunerea la om. Larotrectinib nu a avut niciun efect asupra funcției respiratorii la șoareci, la expuneri (C_{max}) de cel puțin 8 ori expunerea terapeutică la om. La șobolan, larotrectinib a accelerat tranzitul intestinal și a determinat creșterea secreției gastrice și a acidității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă purificată
Sucroză (zahăr)
Hidroxipropilbetadex
Glicerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Citrat de sodiu (E 331)
Hidrogenofosfat monosodic dihidrat (E 339)
Acid citric (E 330)
Propilenglicol (E 1520)
Sorbitol de potasiu (E 202)
Metil-parahidroxibenzoat (E 218)
Aromă de citrice
Aromă naturală

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere: 30 zile.
A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului (de tip III) cu capac fără filet din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu strat de sigilare din polietilenă (PE).

Fiecare cutie conține un flacon cu 100 ml de soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare:

Seringă pentru administrare orală

- Utilizați o seringă pentru administrare orală adecvată, cu marcaj CE și adaptor pentru flacon (cu diametrul de 28 mm), dacă este cazul.
 - Pentru volume sub 1 ml, utilizați o seringă pentru administrare orală de 1 ml cu gradații de 0,1 ml.
 - Pentru volume de 1 ml și peste, utilizați o seringă pentru administrare orală de 5 ml cu gradații de 0,2 ml.
- Deschideți flaconul: apăsați capacul fără filet al flaconului și rotiți-l în sens antiorar.
- Introduceți adaptorul pentru flacon pe gâtul flaconului și asigurați-vă că este bine fixat.

- Luați seringă pentru administrare orală și asigurați-vă că pistonul este apăsat complet. Introduceți seringă pentru administrare orală în deschiderea adaptorului. Întoarceți flaconul cu capul în jos.
- Umpleți seringă pentru administrare orală cu o cantitate mică de soluție trăgând de piston în jos, apoi împingeți pistonul în sus pentru a elimina bulele.
- Trageți de piston în jos spre gradația egală cu cantitatea în ml prescrisă.
- Întoarceți la loc flaconul cu capul în sus și scoateți seringă pentru administrare orală din adaptorul pentru flacon.
- Apăsați lent pistonul, îndreptând lichidul spre interiorul obrazului, pentru a permite înghițirea naturală.
- Închideți flaconul cu capacul original fără filet al flaconului (lăsând adaptorul montat).

Sondă nazogastrică de hrănire

- Utilizați o sondă nazogastrică de hrănire adecvată. Diametrul exterior al sondei nazogastrice de hrănire trebuie ales în funcție de caracteristicile pacientului. Diametrul tipic al sondei, lungimile sondelor și volumele de amorsare derivate sunt prezentate în Tabelul 7.
- Alimentarea trebuie oprită și sonda spălată cu cel puțin 10 ml de apă. NOTĂ: A se vedea excepțiile cu privire la nou-născuți și la pacienții cu restricții la fluide în subpunctul de mai jos.
- Trebuie utilizată o seringă adecvată pentru administrarea VITRAKVI în sonda nazogastrică de hrănire.
Sonda trebuie spălată din nou cu cel puțin 10 ml de apă, pentru a exista siguranța că VITRAKVI este administrat și pentru a curăța sonda de hrănire.
Nou-născuții și copiii cu restricție lichidiană pot necesita un volum de spălare minim de 0,5-1 ml sau purjare cu aer pentru administrarea VITRAKVI.
- Reîncepeți alimentarea.

Tabelul 7: Dimensiuni recomandate ale sondei pentru fiecare grupă de vârstă

Pacient	Diametrul sondei pentru alimentări standard	Diametrul sondei pentru alimentări de înaltă densitate	Lungimea sondei (cm)	Volumul de amorsare al sondei (ml)
Nou-născuți	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Copii	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adulți	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml soluție orală

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2019

Data ultimei reautorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea independentă de histologie a larotrectinib și pentru a investiga mecanismele primare și secundare de rezistență, DAPP trebuie să depună o analiză combinată pentru eșantionul mărit, incluzând raportul final al studiului LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 Iunie 2024
Pentru a investiga în continuare toxicitatea pe termen lung și efectele asupra dezvoltării larotrectinib la copii și adolescenți, cu accent special asupra neurodezvoltării, inclusiv funcția cognitivă, DAPP trebuie să depună raportul final al studiului LOXO-TRK-15003 (SCOUT), incluzând datele de urmărire pe 5 ani.	31 Martie 2027
Pentru a confirma doza recomandată adecvată la copii și adolescenți, DAPP trebuie să depună un model actualizat al populației PK pe baza eșantioanelor PK suplimentare de la pacienții cu vârsta de 1 lună până la 6 ani provenit din studiul LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 Septembrie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 25 mg capsule
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se înghiți capsula întreagă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VITRAKVI 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VITRAKVI 25 mg capsule
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți capsula întreagă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 100 mg capsule
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se înghiți capsula întreagă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VITRAKVI 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VITRAKVI 100 mg capsule
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți capsula întreagă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 20 mg/ml soluție orală
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: sucroză (zahăr), E 420, E 1520, E 218. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în 30 zile de la deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VITRAKVI 20 mg/ml soluție orală
larotrectinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține sulfat de larotrectinib, echivalent cu larotrectinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: sucroză (zahăr), E 420, E 1520, E 218. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în 30 zile de la deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1385/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

VITRAKVI 25 mg capsule VITRAKVI 100 mg capsule larotrectinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Acest prospect a fost scris ca și cum ar fi citit de persoana care ia medicamentul. Dacă administrați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” în întregul prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este VITRAKVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VITRAKVI
3. Cum să luați VITRAKVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VITRAKVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VITRAKVI și pentru ce se utilizează

Pentru ce se utilizează VITRAKVI

VITRAKVI conține substanța activă larotrectinib.

Se utilizează la adulți, adolescenți și copii pentru a trata tumori solide (cancer) din diferite părți ale corpului, care sunt provocate de o modificare a genei NTRK (receptor neurotrofic de tirozin - kinază). VITRAKVI se utilizează numai atunci când

- aceste tipuri de cancer sunt avansate ori s-au extins în alte părți ale corpului sau în cazul în care este probabil ca o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cancerului să provoace complicații severe și
- nu există opțiuni satisfăcătoare de tratament.

Înainte de a vi se administra VITRAKVI, medicul dumneavoastră va efectua un test pentru a verifica dacă prezentați o modificare a genei NTRK.

Cum acționează VITRAKVI

La pacienții al căror cancer este cauzat de o genă NTRK modificată, modificarea genei determină organismul să producă o proteină anormală, numită proteină de fuziune TRK, care poate duce la creștere celulară necontrolată și cancer. VITRAKVI blochează acțiunea proteinelor de fuziune TRK și, astfel, poate încetini sau opri dezvoltarea cancerului. Poate ajuta, de asemenea, la micșorarea cancerului.

Dacă aveți întrebări legate de modul în care acționează VITRAKVI sau de ce vi s-a prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VITRAKVI

Nu luați VITRAKVI dacă

- sunteți alergic la larotrectinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Teste și verificări

VITRAKVI poate determina creșterea concentrației enzimelor ALT și AST de la nivelul ficatului în sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte și în timpul tratamentului, pentru a verifica valorile ALT și AST și a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră.

VITRAKVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece unele medicamente pot afecta modul în care acționează VITRAKVI sau VITRAKVI poate afecta modul în care acționează alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice sau bacteriene, numite itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, troleandomicină
- un medicament utilizat în tratarea sindromului Cushing, numit ketoconazol
- medicamente utilizate pentru a trata infecția cu HIV, numite atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutină, efavirenz
- un medicament utilizat pentru a trata depresia, numit nefazodonă
- medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, numite fenitoină, carbamazepină, fenobarbital
- un medicament din plante utilizat pentru a trata depresia, numit sunătoare
- un medicament utilizat pentru a trata tuberculoza, numit rifampicină
- un medicament utilizat pentru calmarea durerii puternice, numit alfentanil
- medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor după un transplant de organ, numite ciclosporină, sirolimus, tacrolimus
- un medicament utilizat pentru a trata un ritm anormal al bătailor inimii, numit chinidină
- medicamente utilizate pentru a trata migrenele, numite dihidroergotamină, ergotamină
- un medicament utilizat pentru a trata durerea pe termen lung, numit fentanil
- un medicament utilizat pentru a controla mișcările involuntare sau sunetele, numit pimozidă.
- un medicament care să vă ajute să opriți fumatul, numit bupropionă
- medicamente care reduc concentrațiile de zahăr din sânge, numit repaglinidă, tolbutamidă
- un medicament care împiedică formarea cheagurilor de sânge, numit warfarină
- un medicament care se utilizează pentru reducerea cantității de acid produs în stomac, numit omeprazol
- un medicament utilizat pentru a menține controlul asupra hipertensiunii arteriale, numit valsartan
- o clasă de medicamente utilizate în scăderea colesterolului, numite statine
- medicamente hormonale utilizate pentru contracepție, vezi punctul Contracepția la bărbați și femei.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Administrarea VITRAKVI împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați grepfrut și nu beți suc de grepfrut în timp ce luați VITRAKVI. Aceasta deoarece poate determina creșterea cantității de VITRAKVI în organismul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați VITRAKVI în timpul sarcinii deoarece nu se cunoaște efectul VITRAKVI asupra copilului nenăscut.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament și timp de 3 zile după ultima doză. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă VITRAKVI trece în laptele matern.

Contracepția – bărbați și femei

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul utilizării acestui medicament.

Dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze un test de sarcină înainte să începeți tratamentul.

Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după ultima doză, dacă

- puteți rămâne gravidă. Dacă utilizați contraceptive hormonale trebuie să utilizați și o metodă de tip barieră, cum este prezervativul.
- ați întreținut raporturi sexuale cu o femeie care poate să rămână gravidă.

Întrebați medicul care este metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor, mersul cu bicicleta și folosirea utilajelor

VITRAKVI vă poate face să vă simțiți amețit sau obosit. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați VITRAKVI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să utilizați

Adulți (de la 18 ani)

- Doza recomandată de VITRAKVI este de 100 mg (1 capsulă de 100 mg sau 4 capsule de 25 mg), de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă va analiza doza și o va modifica după cum este necesar.

Copii și adolescenți

- Medicul copilului dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru copilul dumneavoastră în funcție de înălțimea și greutatea sa.
- Doza maximă recomandată este de 100 mg (1 capsulă de 100 mg sau 4 capsule de 25 mg), de două ori pe zi
- Medicul copilului dumneavoastră va analiza doza și o va modifica după cum este necesar.

Este disponibil VITRAKVI sub formă de soluție orală de pentru pacienții care nu pot înghiți capsule.

Cum să luați acest medicament

- VITRAKVI poate fi luat cu sau fără alimente.
- Nu consumați grepfrut și nu beți suc de grepfrut în timp ce luați acest medicament.

Înghițiți capsulele VITRAKVI întregi, cu un pahar de apă. Nu deschideți, nu mestecați și nu zdrobiți capsula, deoarece are un gust foarte amar.

Dacă luați mai mult VITRAKVI decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau mergeți imediat la un spital. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de VITRAKVI

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată sau dacă aveți vărsături după ce luați acest medicament. Luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați VITRAKVI

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Este important să luați VITRAKVI cât timp v-a spus medicul să îl luați.

Dacă nu puteți lua acest medicament așa cum vi l-a prescris medicul dumneavoastră, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră dacă manifestați vreuna dintre următoarele **reacții adverse grave**:

- senzație de amețală (reacție adversă foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), furnicături, senzație de amorțală sau o senzație de arsură la nivelul mâinilor și labelor picioarelor, dificultăți de a merge normal (reacție adversă frecventă, poate afecta până la 1 din 10 persoane). Acestea pot fi simptome ale unor **probleme la nivelul sistemului nervos**. Medicul dumneavoastră poate decide reducerea dozei sau întreruperea ori oprirea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- este posibil să fiți palid și să simțiți bătăile inimii, acestea pot fi simptome ale unui număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)
- simptome asemănătoare gripei, incluzând febră, acestea pot fi simptome ale unui număr scăzut de globule albe (neutropenie și leucopenie)
- greață sau vărsături (senzație sau stare de rău)
- constipație
- dureri musculare (mialgie)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- valori crescute ale enzimelor hepatice la testele de sânge
- creștere în greutate.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale gustului (disgeuzie)
- slăbiciune musculară
- valoare crescută a „fosfatazei alcaline” la analizele de sânge (foarte frecvent la copii).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VITRAKVI

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați deteriorări ale capsulelor.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VITRAKVI

Substanța activă este larotrectinib.

Fiecare capsulă de VITRAKVI 25 mg conține larotrectinib 25 mg (sub formă de sulfat).

Fiecare capsulă de VITRAKVI 100 mg conține larotrectinib 100 mg (sub formă de sulfat).

Celelalte componente sunt:

Capsula:

- Gelatină
- Dioxid de titan (E 171)

Cerneala de inscripționare:

- Șelac
- Indigotină (E 132)
- Dioxid de titan (E 171)
- Propilenglicol (E 1520)
- Dimeticonă

Cum arată VITRAKVI și conținutul flaconului

- VITRAKVI 25 mg este furnizat sub formă de capsulă opacă, de culoare albă (cu lungimea de 18 mm x lățimea de 6 mm), inscripționată cu cerneală de culoare albastră cu cuvintele „BAYER” dispuse în formă de cruce și cu „LARO 25 mg” pe corpul capsulei
- VITRAKVI 100 mg este furnizat sub formă de capsulă gelatinoasă opacă, de culoare albă (cu lungimea de 22 mm x lățimea de 7 mm), inscripționată cu cerneală de culoare albastră cu cuvintele „BAYER” dispuse în formă de cruce și cu „LARO 100 mg” pe corpul capsulei

Fiecare cutie conține 1 flacon din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 56 capsule gelatinoase.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

Bayer Limited
Tel.: +353 1 216 3300

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

VITRAKVI 20 mg/ml soluție orală larotrectinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Acest prospect a fost scris ca și cum ar fi citit de persoana care ia medicamentul. Dacă administrați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” în întregul prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este VITRAKVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VITRAKVI
3. Cum să luați VITRAKVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VITRAKVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VITRAKVI și pentru ce se utilizează

Pentru ce se utilizează VITRAKVI

VITRAKVI conține substanța activă larotrectinib.

Se utilizează la adulți, adolescenți și copii pentru a trata tumori solide (cancer) din diferite părți ale corpului, care sunt provocate de o modificare a genei NTRK (receptor neurotrofic de tirozin - kinază). VITRAKVI se utilizează numai atunci când

- aceste tipuri de cancer sunt avansate ori s-au extins în alte părți ale corpului sau în cazul în care este probabil ca o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cancerului să provoace complicații severe și
- nu există opțiuni satisfăcătoare de tratament.

Înainte de a vi se administra VITRAKVI, medicul dumneavoastră va efectua un test pentru a verifica dacă prezentați o modificare a genei NTRK.

Cum acționează VITRAKVI

La pacienții al căror cancer este cauzat de o genă NTRK modificată, modificarea genei determină organismul să producă o proteină anormală, numită proteină de fuziune TRK, care poate duce la creștere celulară necontrolată și cancer. VITRAKVI blochează acțiunea proteinelor de fuziune TRK și, astfel, poate încetini sau opri dezvoltarea cancerului. Poate ajuta, de asemenea, la micșorarea cancerului.

Dacă aveți întrebări legate de modul în care acționează VITRAKVI sau de ce vi s-a prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VITRAKVI

Nu luați VITRAKVI dacă

- sunteți alergic la larotrectinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Teste și verificări

VITRAKVI poate determina creșterea concentrației enzimelor ALT și AST de la nivelul ficatului în sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte și în timpul tratamentului, pentru a verifica valorile ALT și AST și a verifica cât de bine funcționează ficatul.

VITRAKVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece unele medicamente pot afecta modul în care acționează VITRAKVI sau VITRAKVI poate afecta modul în care acționează alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice sau bacteriene, numite itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, troleandomicină
- un medicament utilizat în tratarea sindromului Cushing, numit ketoconazol
- medicamente utilizate pentru a trata infecția cu HIV, numite atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutină, efavirenz
- un medicament utilizat pentru a trata depresia, numit nefazodonă
- medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, numite fenitoină, carbamazepină, fenobarbital
- un medicament din plante utilizat pentru a trata depresia, numit sunătoare
- un medicament utilizat pentru a trata tuberculoza, numit rifampicină
- un medicament utilizat pentru calmarea durerii puternice, numit alfentanil
- medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor după un transplant de organ, numite ciclosporină, sirolimus, tacrolimus
- un medicament utilizat pentru a trata un ritm anormal al bătailor inimii, numit chinidină
- medicamente utilizate pentru a trata migrenele, numite dihidroergotamină, ergotamină
- un medicament utilizat pentru a trata durerea pe termen lung, numit fentanil
- un medicament utilizat pentru a controla mișcările involuntare sau sunetele, numit pimozidă.
- un medicament care să vă ajute să opriți fumatul, numit bupropionă
- medicamente care reduc concentrațiile de zahăr din sânge, numit repaglinidă, tolbutamidă
- un medicament care împiedică formarea cheagurilor de sânge, numit warfarină
- un medicament care se utilizează pentru reducerea cantității de acid produs în stomac, numit omeprazol
- un medicament utilizat pentru a menține controlul asupra hipertensiunii arteriale, numit valsartan
- o clasă de medicamente utilizate în scăderea colesterolului, numite statine
- medicamente hormonale utilizate pentru contracepție.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Administrarea VITRAKVI împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați grepfrut și nu beți suc de grepfrut în timp ce luați VITRAKVI. Aceasta deoarece poate determina creșterea cantității de VITRAKVI în organismul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați VITRAKVI în timpul sarcinii deoarece nu se cunoaște efectul VITRAKVI asupra copilului nenăscut.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament și timp de 3 zile după ultima doză. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă VITRAKVI trece în laptele matern.

Contracepția – bărbați și femei

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul utilizării acestui medicament.

Dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze un test de sarcină înainte să începeți tratamentul.

Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați VITRAKVI și timp de cel puțin o lună după ultima doză, dacă

- puteți rămâne gravidă. Dacă utilizați contraceptive hormonale trebuie să utilizați și o metodă tip barieră, cum este prezervativul.
- ați întreținut raporturi sexuale cu o femeie care poate să rămână gravidă.

Întrebați medicul care este metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor, mersul cu bicicleta și folosirea utilajelor

VITRAKVI vă poate face să vă simțiți amețit sau obosit. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje.

VITRAKVI conține:

- **sucroză (zahăr):** poate dăuna dinților. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- **sorbitol** 22 mg în 1 ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră aveți sau copilul dumneavoastră are intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.
- mai puțin de 1 mmol (sau 23 mg) de **sodiu** per 5 ml, adică practic „nu conține sodiu”
- **propilenglicol** 1,2 mg în 1 ml. Dacă copilul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă copilului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.
- **parahidroxibenzoat:** acesta poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

3. Cum să luați VITRAKVI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să utilizați

Adulți (de la 18 ani)

- Doza recomandată de VITRAKVI este de 100 mg (5 ml), de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă va analiza doza și o va modifica după cum este necesar.

Copii și adolescenți

- Medicul copilului dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru copilul dumneavoastră în funcție de înălțimea și greutatea sa.
- Doza maximă recomandată este de 100 mg (5 ml), de două ori pe zi.
- Medicul copilului dumneavoastră va analiza doza și o va modifica după cum este necesar.

Cum să luați acest medicament

- VITRAKVI poate fi luat cu sau fără alimente.
- Nu consumați grepfrut și nu beți suc de grepfrut în timp ce luați acest medicament.
- Pe lângă acest medicament, aveți nevoie de un adaptor pentru flacon (cu diametrul de 28 mm) și o seringă care poate fi utilizată pentru a administra medicamente pe cale orală. Utilizați o seringă de 1 ml cu marcaj de 0,1 ml pentru doze mai mici de 1 ml. Utilizați o seringă de 5 ml cu marcaj de 0,2 ml pentru doze de 1 ml sau mai mult
- Apăsați pe capacul fără filet al flaconului și rotiți-l în sens antiorar pentru a deschide flaconul.
- Introduceți adaptorul flaconului în gâtul flaconului și asigurați-vă că este bine fixat.
- Împingeți complet pistonul în seringă și apoi introduceți seringă în deschiderea adaptorului. Întoarceți flaconul cu capul în jos.
- Umpleți seringă cu o cantitate mică de soluție, trăgând de piston în jos, apoi împingeți pistonul în sus pentru a îndepărta orice bule mari aflate în seringă.
- Trageți de piston în jos până la gradăția egală cu doza în ml prescrisă de medicul dumneavoastră.
- Întoarceți la loc flaconul cu capul în sus și scoateți seringă din adaptor.
- Introduceți seringă în gură, îndreptând-o spre interiorul obrazului – acest lucru vă va ajuta să înghițiți în mod natural medicamentul. Împingeți lent pistonul.
- Puneți capacul flaconului și închideți strâns flaconul – lăsați adaptorul pe flacon.

Dacă este necesar, VITRAKVI poate fi administrat printr-o sondă nazo-gastrică. Pentru detalii legate de cum să faceți acest lucru, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă luați mai mult VITRAKVI decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau mergeți imediat la un spital. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de VITRAKVI

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată sau dacă aveți vărsături după ce luați acest medicament. Luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați VITRAKVI

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră. Este important să luați VITRAKVI cât timp v-a spus medicul să îl luați.

Dacă nu puteți lua acest medicament așa cum vi l-a prescris medicul dumneavoastră, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră dacă manifestați vreuna dintre următoarele **reacții adverse grave**:

- senzație de amețelă (reacție adversă foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), furnicături, senzație de amorțelă sau o senzație de arsură la nivelul mâinilor și labelor picioarelor, dificultăți de a merge normal (reacție adversă frecventă, poate afecta până la 1 din 10 persoane). Acestea pot fi simptome ale unor **probleme la nivelul sistemului nervos**.

Medicul dumneavoastră poate decide reducerea dozei sau întreruperea ori oprirea tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- este posibil să fiți palid și să simțiți bătăile inimii, acestea pot fi simptome ale unui număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)
- simptome asemănătoare gripei, incluzând febră, acestea pot fi simptome ale unui număr scăzut de globule albe neutropenie și leucopenie
- greață sau vărsături (senzație sau stare de rău)
- constipație
- dureri musculare (mialgie)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- valori crescute ale enzimelor hepatice la testele de sânge
- creștere în greutate.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale gustului (disgeuzie)
- slăbiciune musculară
- valoare crescută a „fosfatazei alcaline” la analizele de sânge (foarte frecvent la copii).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VITRAKVI

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela.
- După deschiderea flaconului, trebuie să utilizați medicamentul în decurs de 30 zile de la deschidere.
- Nu luați medicamentul dacă flaconul sau capacul fără filet al flaconului arată deteriorat sau ca și cum ar fi curs.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VITRAKVI

Substanța activă este larotrectinib.

Fiecare ml de soluție orală conține larotrectinib 20 mg (sub formă de sulfat).

Celelalte componente sunt:

- Apă purificată
- Sucroză (zahăr)
- Hidroxipropilbetadex
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Citrat de sodiu (E 331)
- Hidrogenofosfat monosodic dihidrat (E 339)
- Acid citric (E 330)

- Propilenglicol (E 1520)
- Sorbat de potasiu (E 202)
- Metil-parahidroxibenzoat (E 218)
- Aromă de citrice
- Aromă naturală

Vezi „VITRAKVI conține” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

Cum arată VITRAKVI și conținutul flaconului

VITRAKVI este o soluție orală limpede, de culoare galbenă până la portocalie.

Fiecare cutie conține 1 flacon din sticlă cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 100 ml soluție orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel.: +34-93-495 65 00

Franța

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Irlanda

Bayer Limited

Tel.: +353 1 216 3300

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.