

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 25 mg cápsulas
VITRAKVI 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VITRAKVI 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula).

VITRAKVI 25 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, opaca, branca, de tamanho 2 (18 mm de comprimento x 6 mm de largura), com impressão a azul da cruz da “BAYER” e “25 mg” no corpo da cápsula.

VITRAKVI 100 mg cápsulas

Cápsula de gelatina, opaca, branca, de tamanho 0 (22 mm de comprimento x 7 mm de largura), com impressão a azul da cruz da “BAYER” e “100 mg” no corpo da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VITRAKVI em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com tumores sólidos que mostram uma fusão do gene do Recetor Tirosina Cinase Neurotrófico (*NTRK*),

- que têm uma doença que é localmente avançada, metastática ou na qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbidade grave, e
- que não têm opções de tratamento satisfatórias (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com VITRAKVI deve ser iniciado por médicos com experiência na administração de terapêuticas antineoplásicas.

A presença de uma fusão do gene do *NTRK* numa biopsia do tumor deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com VITRAKVI.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em adultos é de 100 mg de larotrectinib duas vezes por dia, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

População pediátrica

A posologia em doentes pediátricos baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada em doentes pediátricos é de 100 mg/m² de larotrectinib duas vezes por dia com um máximo de 100 mg por dose, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Omissão de uma dose

No caso de esquecimento de uma dose, o doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida. Os doentes devem tomar a dose seguinte na hora prevista seguinte. Se o doente vomitar após tomar uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional para compensar a que vomitou.

Alteração da dose

Para todas as reações adversas de Grau 2, pode ser apropriado continuar com a administração da dose, embora se aconselhe uma monitorização frequente para assegurar que não existe agravamento da toxicidade. Os doentes com Grau 2 e aumentos da ALT e/ou da AST devem ser seguidos mediante avaliações laboratoriais sequenciais, em intervalos de uma a duas semanas, após a observação de toxicidade de Grau 2 até esta se resolver, a fim de se determinar se é necessária uma interrupção ou uma redução da dose.

No caso de reações adversas de Grau 3 ou 4:

- VITRAKVI deve ser interrompido até à resolução da reação adversa ou até à melhoria para o valor inicial ou para Grau 1. Reiniciar com a modificação da dose seguinte se ocorrer resolução no período de 4 semanas.
- VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente se uma reação adversa não se resolver no período de 4 semanas.

As alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1: Alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas

Alteração da dose	Doentes adultos e pediátricos com uma área de superfície corporal de pelo menos 1,0 m²	Doentes pediátricos com uma área de superfície corporal inferior a 1,0 m²
Primeira	75 mg duas vezes por dia	75 mg/m ² duas vezes por dia
Segunda	50 mg duas vezes por dia	50 mg/m ² duas vezes por dia
Terceira	100 mg uma vez por dia	25 mg/m ² duas vezes por dia ^a

^a Os doentes pediátricos a tomar 25 mg/m² duas vezes por dia devem continuar com esta dose, mesmo que a área de superfície corporal se torne superior a 1,0 m² durante o tratamento. A dose máxima deve ser de 25 mg/m² duas vezes por dia na terceira alteração da dose.

VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não conseguem tolerar VITRAKVI após três alterações da dose.

Populações especiais

Idosos

Não são recomendados ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A dose inicial de VITRAKVI deve ser reduzida para 50% em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Coadministração com inibidores potentes do CYP3A4

Se for necessária a coadministração com um inibidor potente do CYP3A4, a dose de VITRAKVI deve ser reduzida em 50%. Após a descontinuação do inibidor durante 3 a 5 semividas de eliminação, VITRAKVI deve ser recomeçado com a dose que estava a ser tomada antes de se iniciar o inibidor do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Modo de administração

VITRAKVI é para administração por via oral.

VITRAKVI está disponível na forma de uma cápsula ou de solução oral com uma biodisponibilidade oral equivalente, que podem ser utilizadas indiferentemente.

O doente deve ser aconselhado a engolir a cápsula inteira com um copo de água. Devido ao sabor amargo, a cápsula não deve ser aberta, mastigada ou esmagada.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos, mas não devem ser tomadas com toranja ou sumo de toranja.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumor

O benefício do VITRAKVI foi estabelecido em ensaios com um único braço, abrangendo uma amostra relativamente pequena de doentes cujos tumores exibem fusões do gene *NTRK*. Os efeitos favoráveis do VITRAKVI foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genéticas concomitantes (ver secção 5.1). Por estas razões, VITRAKVI deve apenas ser usado se não houver opções de tratamento para as quais tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções de tratamento tiverem sido esgotadas (isto é, sem opções de tratamento satisfatórias).

Reações neurológicas

Foram notificadas reações neurológicas, incluindo tonturas, perturbação da marcha e parestesia, em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). O início da maioria das reações neurológicas ocorreu nos primeiros três meses de tratamento. Deve ter-se em consideração a interrupção, redução ou descontinuação da administração de VITRAKVI dependendo da gravidade e persistência destes sintomas (ver secção 4.2).

Aumentos das transaminases

Foi notificado um aumento da ALT e da AST em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). A maioria dos aumentos da ALT e AST ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento. A função hepática, incluindo avaliações da ALT e da AST, deve ser monitorizada antes da primeira dose e mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, depois periodicamente durante o tratamento, com testes mais frequentes em doentes que desenvolvam aumentos das transaminases. Interromper ou descontinuar permanentemente VITRAKVI em função da gravidade. No caso de interrupção, modificar a dose de VITRAKVI quando este for reiniciado (ver secção 4.2).

Coadministração com indutores do CYP3A4/P-gp

Evitar a coadministração de indutores potentes ou moderados do CYP3A4/P-gp com VITRAKVI devido a um risco de diminuição de exposição (ver secção 4.5).

Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto estiverem a tomar VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após terem parado o tratamento (ver secções 4.5 e 4.6).

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros agentes sobre o larotrectinib

Efeito dos inibidores dos CYP3A, P-gp e BCRP sobre o larotrectinib

O larotrectinib é um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A, da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP - *breast cancer resistance protein*). A coadministração de VITRAKVI com inibidores potentes dos CYP3A e com inibidores da P-gp e da BCRP (p. ex., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol ou toranja) pode aumentar as concentrações plasmáticas do larotrectinib (ver secção 4.2).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 200 mg de itraconazol (um inibidor potente do CYP3A e inibidor da P-gp e da BCRP), uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib, respetivamente, 2,8 e 4,3 vezes.

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com uma dose única de 600 mg de rifampicina (um inibidor da P-gp e da BCRP) aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib, respetivamente, 1,8 e 1,7 vezes.

Efeito dos indutores do CYP3A e da P-gp sobre o larotrectinib

A coadministração de VITRAKVI com indutores potentes ou moderados do CYP3A e da P-gp (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou hipericão) pode diminuir as concentrações plasmáticas do larotrectinib e deve ser evitada (ver secção 4.4).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 600 mg de rifampicina (um indutor potente do CYP3A e da P-gp), uma vez por dia durante 11 dias, diminuiu a C_{max} e a AUC do larotrectinib, respetivamente, em 71% e 81%. Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito de um indutor moderado, mas espera-se uma diminuição na exposição ao larotrectinib.

Efeitos do larotrectinib sobre outros agentes

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP3A

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de VITRAKVI (100 mg duas vezes por dia durante 10 dias) aumentou a C_{max} e a AUC do midazolam oral 1,7 vezes em comparação com o midazolam isolado, sugerindo que o larotrectinib é um inibidor fraco do CYP3A.

Há que tomar precauções com a utilização concomitante de substratos do CYP3A com um intervalo terapêutico estreito (p. ex., alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus ou tacrolímus) em doentes medicados com VITRAKVI. Se for necessária a utilização concomitante destes substratos do CYP3A com intervalos terapêuticos estreitos em doentes medicados com VITRAKVI, poderão ser necessárias reduções da dose dos substratos do CYP3A devido a reações adversas.

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP2B6

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib induz o CYP2B6. A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2B6 (p. ex., bupropiona, efavirenz) pode diminuir a sua exposição.

Efeito do larotrectinib sobre outros substratos transportadores

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um inibidor da OATP1B1. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com substratos da OATP1B1. Por isso, não se pode excluir a possibilidade da coadministração de larotrectinib com substratos da OATP1B1 (ex.: valsartan, estatinas) aumentar a sua exposição.

Efeito do larotrectinib em substratos de enzimas reguladas por PXR

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um indutor fraco de enzimas reguladas por PXR (por exemplo, a família do CYP2C e UGT). A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (por exemplo, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode diminuir a sua exposição.

Contraceptivos hormonais

Atualmente desconhece-se se o larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica. Por este motivo, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Com base no mecanismo de ação, não é possível excluir lesão fetal quando se administra larotrectinib a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com VITRAKVI.

Deve aconselhar-se as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final. Como é atualmente desconhecido se larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de larotrectinib em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de VITRAKVI durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o larotrectinib/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com VITRAKVI e durante 3 dias após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito do larotrectinib na fertilidade. Não se observaram efeitos relevantes na fertilidade em estudos de toxicidade de dose repetida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

VITRAKVI tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas e fadiga em doentes medicados com larotrectinib, principalmente de Grau 1 e 2 durante os primeiros 3 meses de tratamento. Isto pode ter efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante este período de tempo. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas, até que estejam razoavelmente seguros de que a terapêutica com VITRAKVI não os afeta adversamente (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de VITRAKVI por ordem de frequência decrescente foram aumento da ALT (31%), aumento da AST (29%), vômitos (29%), obstipação (28%), fadiga (26%), náuseas (25%), anemia (24%), tonturas (23%), e mialgia (20%).

A maioria das reações adversas foi de Grau 1 ou 2. O Grau 4 foi o grau mais elevado notificado para as reações adversas diminuição da contagem de neutrófilos (2%), aumento da ALT (1%), aumento da AST, diminuição da contagem de leucócitos e aumento da fosfatase alcalina (cada em $< 1\%$). O grau mais elevado notificado para as reações adversas anemia, aumento de peso, fadiga, tonturas, parestesia, fraqueza muscular, náuseas, mialgia, perturbação da marcha e vômitos foi o Grau 3. Todas as reações adversas de Grau 3 notificadas ocorreram em menos de 5% dos doentes, com exceção da anemia (7%).

A descontinuação permanente de VITRAKVI devido a reações adversas emergentes do tratamento ocorreu em 2% dos doentes (um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, diminuição da contagem de neutrófilos). A maioria das reações adversas que levaram a uma redução da dose ocorreu nos primeiros três meses de tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de VITRAKVI foi avaliada em 248 doentes com cancro positivo com fusão do TRK num de três ensaios clínicos a decorrer, Estudos 1, 2 (“NAVIGATE”), e 3 (“SCOUT”). As características da população de segurança foram compostas por doentes com uma idade mediana de 32,5 anos (intervalo: 0,1, 84) sendo 39% dos doentes, doentes pediátricos. A mediana do tempo de tratamento para a população de segurança global (n=248) foi de 12,5 meses (intervalo: 0,03, 57,5).

As reações adversas ao medicamento notificadas em doentes (n=248) tratados com VITRAKVI são apresentadas no Quadro 2 e no Quadro 3.

As reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos.

As classes de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (população de segurança global, n=248)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Todos os graus	Graus 3 e 4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	
	Frequentes		Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) ^a
	Pouco frequentes		Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas	
	Frequentes	Perturbação da marcha Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	
	Frequentes	Disgeusia ^b	Vómitos
	Pouco frequentes		Náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia	
	Frequentes	Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	
	Frequentes		Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	
	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) ^a Aumento da aspartato aminotransferase (AST) ^a Aumento de peso (Aumento de peso anormal)
	Pouco frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea

^a Foram notificadas reações de Grau 4

^b A RAM disgeusia inclui os termos preferidos “disgeusia” e “perturbação do paladar”

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes pediátricos com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (n=98); todos os Graus

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Bebés e crianças que iniciam a marcha (n=35)^a	Crianças (n=45)^b	Adolescentes (n=18)^c	Doentes pediátricos (n=98)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
	Frequentes			Anemia	
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes			Tonturas	
	Frequentes	Tonturas	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha	Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos
	Frequentes		Disgeusia	Obstipação	Disgeusia
Afeções músculo-queléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	Fadiga	Fadiga	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea
	Frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea		

- ^a Bebés/crianças a iniciar marcha (28 dias a 23 meses): notificadas quatro reações de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia) de Grau 4 e um aumento de fosfate alcalina sanguínea. Reações de Grau 3 incluindo dez casos de diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia), três casos de anemia, três casos de aumento de peso (aumento de peso anormal) e um caso cada de aumento da ALT e vômitos.
- ^b Crianças (2 a 11 anos de idade): notificada uma diminuição da contagem de leucócitos de Grau 4. Foram notificados seis casos de Grau 3 de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia), dois casos de anemia e um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, vômitos, parestesia e mialgia.
- ^c Adolescentes (12 a <18 anos de idade): não foram notificadas reações de Grau 3 e 4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações neurológicas

Na base de dados de segurança global (n=248), a reação adversa neurológica de grau máximo observada foi de Grau 3, que se observou em cinco (3%) doentes e incluiu tonturas (dois doentes, 1%), parestesia (três doentes, 1%) e perturbação da marcha (um doente, <1%). A incidência global foi de 23% para as tonturas, 7% para a parestesia e 4% para perturbação da marcha. As reações neurológicas que levaram a uma alteração da dose incluíram tonturas (1%) e parestesia (1%). Um doente descontinuou o tratamento permanentemente devido a perturbação da marcha de Grau 3. Em todos os casos exceto um, os doentes com evidência de atividade antitumoral que necessitaram de redução da dose, puderam continuar a administração numa dose e/ou esquema reduzidos (ver secção 4.4).

Aumentos das transaminases

Na base de dados de segurança global (n=248), o aumento de transaminases de grau máximo observado consistiu num aumento da ALT de Grau 4 em 3 doentes (1%) e aumento da AST em 2 doentes (1%). Aumentos da ALT e AST de Grau 3, em 11 (4%) e 10 (4%) doentes, respetivamente. A maioria dos aumentos de Grau 3 foi transitória, aparecendo nos primeiros três meses de tratamento e resolvendo-se para o Grau 1 nos meses 3-4. Observaram-se aumentos da ALT e AST de Grau 2, em 18 (7%) e em 20 (8%) doentes, respetivamente e os aumentos da ALT e AST de Grau 1 foram observados em 122 (49%) e 115 (46%) doentes, respetivamente.

Os aumentos da ALT e AST que levaram a alterações da dose ocorreram, respetivamente, em 13 (5%) e em 12 (5%) doentes (ver secção 4.4). Nenhum doente descontinuou permanentemente o tratamento devido a aumentos da ALT e da AST de Graus 3-4.

Informações adicionais sobre populações especiais

Doentes pediátricos

Dos 248 doentes tratados com VITRAKVI, 98 (40%) doentes tinham entre 28 dias e 18 anos de idade. Destes 98 doentes, 36% tinham 28 dias a < 2 anos de idade (n=35), 46% tinham 2 anos a < 12 anos de idade (n=45) e 18% tinham 12 anos a < 18 anos de idade (n=18). O perfil de segurança da população pediátrica (< 18 anos) foi consistente nos tipos de reações adversas notificadas com as que foram observadas na população adulta. A maioria das reações adversas teve uma gravidade de Grau 1 ou 2 (ver Quadro 3), e estas resolveram-se sem alteração da dose ou descontinuação de VITRAKVI. As reações adversas de vômitos (48% *versus* 16% em adultos), diminuição da contagem de leucócitos (17% *versus* 9% em adultos), diminuição da contagem de neutrófilos (31% *versus* 6% em adultos) e aumento da fosfatase alcalina sanguínea (13% *versus* 5% em adultos) foram mais frequentes em doentes pediátricos em comparação com os adultos.

Idosos

Dos 248 doentes da população de segurança global que receberam VITRAKVI, 40 (16%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 11 (4%) doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. O perfil de segurança em doentes idosos (≥ 65 anos) é consistente com o que é observado em doentes mais novos. A reação adversa tonturas (48% *versus* 35% em todos os adultos), anemia (38% *versus* 24% em todos os adultos), fraqueza muscular (23% *versus* 12% em todos os adultos) e perturbação da marcha (10% *versus* 5% em todos os adultos) foram mais frequentes em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Existe uma experiência limitada de sobredosagem com VITRAKVI. Os sintomas da sobredosagem não foram estabelecidos. No caso de sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e instituir tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, Código ATC: L01EX12.

Mecanismo de ação

O larotrectinib é um inibidor seletivo do recetor da tropomiosina cinase (TRK), competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi concebido numa base racional para evitar a atividade com cinases não alvo. O alvo do larotrectinib é a família de proteínas do TRK, incluindo TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas respetivamente pelos genes do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*. Num vasto painel de ensaios de enzimas purificadas, o larotrectinib inibiu as TRKA, TRKB e TRKC com valores de CI_{50} entre 5-11 nM. A outra única atividade com cinases ocorreu em concentrações 100 vezes mais elevadas. Em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, o larotrectinib demonstrou atividade antitumoral em células com ativação constitutiva das proteínas do TRK resultantes de fusões de gene, deleção de um domínio regulatório das proteínas, ou em células com sobre-expressão das proteínas do TRK.

Os acontecimentos de fusão de genes em fase que resultam de rearranjos cromossómicos dos genes humanos do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3* levam à formação de proteínas de fusão de TRK oncogénicas. Estas proteínas inovadoras oncogénicas quiméricas resultantes são expressas de forma aberrante, induzindo a atividade de cinases constitutivas e ativando, subsequentemente, as vias de sinalização celular a jusante envolvidas na proliferação e sobrevivência das células, o que leva ao cancro positivo resultante da fusão do TRK.

Observaram-se mutações da resistência adquirida após a progressão nos inibidores do TRK. O larotrectinib apresentou uma atividade mínima em linhas celulares com mutações pontuais do domínio da TRKA cinase, incluindo a mutação da resistência adquirida clinicamente identificada, G595R. As mutações pontuais no domínio da TRKC cinase com resistência adquirida clinicamente identificada ao larotrectinib incluem G623R, G696A e F617L.

As causas moleculares da resistência primária ao larotrectinib não são conhecidas. Por este motivo, não se sabe se a presença de um fator oncogénico concomitante, em adição a uma fusão do gene *NTRK*, afeta a eficácia da inibição da TRK. O impacto medido de quaisquer alterações genómicas concomitantes na eficácia do larotrectinib é apresentado abaixo (ver eficácia clínica).

Efeito farmacodinâmico

Eletrofisiologia cardíaca

Em 36 indivíduos adultos saudáveis que receberam doses únicas que variaram entre 100 mg e 900 mg, VITRAKVI não prolongou o intervalo QT numa extensão clinicamente relevante.

A dose de 200 mg corresponde a uma exposição máxima (C_{max}) semelhante à observada com larotrectinib 100 mg duas vezes por dia no estado de equilíbrio estacionário. Observou-se um encurtamento do QTcF com a administração de VITRAKVI, com um efeito médio máximo observado entre 3 e 24 horas após a C_{max} , com uma diminuição da média geométrica do QTcF desde o início do estudo de -13,2 ms (intervalo -10 a -15,6 ms). A relevância clínica deste resultado não foi estabelecida.

Eficácia clínica

Visão geral dos estudos

A eficácia e segurança de VITRAKVI foram estudadas em três estudos clínicos, multicêntricos, de braço único, abertos, em doentes oncológicos adultos e pediátricos (Quadro 4). Os estudos ainda estão a decorrer.

Permitiu-se que os doentes, com e sem fusão documentada dos genes do *NTRK*, participassem no Estudo 1 e no Estudo 3 (“SCOUT”). Os doentes admitidos no Estudo 2 (“NAVIGATE”) tinham de ter um cancro positivo com fusão do TRK. O conjunto da análise primária agrupada da eficácia inclui 192 doentes com cancro positivo com fusão do TRK, admitidos nos três estudos, que tinham doença mensurável avaliada pelos critérios RECIST v1.1, um tumor primário não do SNC e que tinham recebido pelo menos uma dose de larotrectinib à data de julho de 2020. Era necessário que estes doentes tivessem recebido uma terapêutica padrão anterior, apropriada para o seu tipo de tumor e estadio da doença, ou que, na opinião do investigador, tivessem tido de ser submetidos a cirurgia radical (como amputação do membro, ressecção facial ou procedimento que causasse paralisia), ou que não tinham qualquer probabilidade de tolerar ou de obter um benefício clinicamente significativo com as terapêuticas disponíveis de padrão de cuidados no estadio avançado da doença. As medições dos resultados principais da eficácia consistiram na taxa de resposta global (ORR) e na duração da resposta (DOR), determinadas por um comité de revisão independente sob ocultação (*blinded independent review committee* - BIRC).

Além disso, 33 doentes com tumores primários do SNC e com doença mensurável no início foram tratados no Estudo 2 (“NAVIGATE”) e no Estudo 3 (“SCOUT”). Trinta e dois dos 33 doentes com tumores primários do SNC tinham recebido tratamento anterior para o cancro (cirurgia, radioterapia e/ou terapêutica sistémica anterior). As respostas tumorais foram avaliadas pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1.

A identificação de fusões dos genes do *NTRK* baseou-se em métodos de testes moleculares: de sequenciação de nova geração (NGS) utilizados em 196 doentes, reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizada em 12 doentes, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) utilizada em 14 doentes e Nanostring, sequenciação Sanger e Microarray do cromossoma, em cada 1 doente.

Quadro 4: Estudos clínicos que contribuíram para as análises de eficácia em tumores sólidos e em tumores primários do SNC

Nome do estudo, desenho e população de doentes	Dose e formulação	Tipos de tumores incluídos na análise da eficácia	n
<p>Estudo 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a fase de expansão requeria tumores com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> Doentes adultos (≥ 18 anos) com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	Doses até 200 mg uma ou duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=4) Glândula salivar (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcoma dos tecidos moles (n=2) CPNPC (n=1) ^{b, c} Cancro primário desconhecido (n=1)	13
<p>Estudo 2 “NAVIGATE” NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 2, multinacional, aberto, de tumores “em cesto” Doentes adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade, com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	100 mg duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=24) ^b Sarcoma dos tecidos moles (n=20) Glândula salivar (n=19) CPNPC (n=13) ^{b, c} SNC primário (n=9) Colorretal (n=8) Melanoma (n=6) Mama secretor (n=4) Mama não secretor (n=3) GIST (n=2) ^a Vias biliares (n=2) Pâncreas (n=2) CPCP (n=1) ^{b, d} Apêndice (n=1) Osteossarcoma (n=1) Hepático ^e (n=1) Próstata (n=1) Cérvix (n=1)	118
<p>Estudo 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1/2, multinacional, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a coorte de expansão da Fase 2 requeria tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i>, incluindo o fibrossarcoma infantil localmente avançado Doentes pediátricos com ≥ 1 mês a 21 anos de idade com cancro em estado avançado ou com tumores primários do SNC 	Doses até 100 mg/m ² duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Fibrossarcoma infantil (n=40) Sarcoma dos tecidos moles (n=26) SNC primário (n=24) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Osteossarcoma (n=1) Melanoma (n=1)	94
Número total de doentes (n) [*]			225

* consiste em 192 doentes com avaliação da resposta tumoral efetuada por uma IRC e em 33 doentes com tumores primários do SNC (incluindo astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronais, tumores neuronais e neuronais-gliais mistos e tumor neuroectodérmico primitivo, não especificado) com avaliação da resposta tumoral efetuada pelo investigador

^a GIST: tumor do estroma gastrointestinal

^b Metástases cerebrais observadas em 7 doentes com CPNPC, 4 doentes com tumor da tiroide, 2 doentes com melanoma, 1 doente com CPCP e 1 doente com cancro da mama (não secretor)

^c CPNPC: cancro do pulmão de não pequenas células

^d CPCP: cancro do pulmão de células pequenas

^e carcinoma hepatocelular

As características iniciais dos 192 doentes agrupados com tumores sólidos com uma fusão dos genes do *NTRK* foram as seguintes: idade mediana de 38 anos (intervalo: 0,1-84 anos); 37% com < 18 anos de idade e 64% com ≥ 18 anos de idade; 72% de raça branca e 51% do sexo masculino; e um estado de desempenho (PS) segundo o ECOG de 0-1 (87%), 2 (11%) ou 3 (2%). Noventa e dois por cento dos doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Destes, 73% tinham recebido terapêutica sistémica anterior com uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico. Vinte e sete por cento de todos os doentes não receberam terapêutica sistémica anterior. Dos referidos 192 doentes, os tipos mais frequentes de tumores representados foram sarcoma dos tecidos moles (25%), fibrossarcoma infantil (21%), cancro da tiroide (15%), tumor das glândulas salivares (11%) e cancro do pulmão (8%).

As características iniciais dos 33 doentes com tumores primários do SNC com uma fusão dos genes do *NTRK* avaliadas pelo investigador foram as seguintes: idade mediana 9 anos (intervalo: 1,3-79 anos); 26 doentes com < 18 anos de idade e 7 doentes com ≥ 18 anos de idade; 24 doentes de raça branca e 17 doentes do sexo masculino; e um PS (estado de desempenho) segundo o ECOG de 0-1 (28 doentes) ou 2 (4 doentes). Trinta e dois (97%) os doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Houve uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico recebido.

Resultados de eficácia

Os resultados agrupados da eficácia relativos à taxa de resposta global, duração da resposta e período de tempo até à primeira resposta, numa população de análise primária (n=192) e com adição pós-hoc de tumores primários do SNC (n=33) resultante numa população agrupada (n=225) estão apresentados no Quadro 5 e no Quadro 6.

Quadro 5: Resultados agrupados da eficácia em tumores sólidos incluindo e excluindo tumores primários do SNC

Parâmetro de eficácia	Análise em tumores sólidos excluindo tumores primários do SNC (n=192) ^a	Análise em tumores sólidos incluindo tumores primários do SNC (n=225) ^{a, b}
Taxa de resposta global (ORR) % (n) [IC 95%]	72% (139) [65; 79]	65% (147) [59; 72]
Resposta completa (CR)	23% (44)	21% (47)
Resposta patológica completa ^c	7% (13)	6% (13)
Resposta parcial (PR)	43% (82)	39% (87) ^d
Tempo até à primeira resposta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Duração da resposta (mediana, meses) [intervalo]	34,5 [1,6+; 58,5+]	34,5 [1,6+; 58,5+]
% com uma duração ≥ 12 meses	79%	79%
% com uma duração ≥ 24 meses	66%	66%

+ indica “em curso”

^a Análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST v1.1 para tumores sólidos exceto tumores primários do SNC (192 doentes).

^b Avaliação de investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1 para tumores primários do SNC (33 doentes).

^c Uma CR patológica era uma CR alcançada por doentes que foram tratados com larotrectinib e posteriormente submetidos a ressecção cirúrgica sem células tumorais viáveis e margens negativas na avaliação patológica pós-cirúrgica. A melhor resposta pré-cirúrgica para estes doentes foi uma CR patológica reclassificada após cirurgia de acordo com os critérios RECIST v.1.1.

^d Uma percentagem adicional de 1% (2 doentes com tumores primários do SNC) teve respostas parciais, aguardando confirmação.

Quadro 6: Taxa de resposta global e duração da resposta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Doentes (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	IC 95%	meses		Intervalo (meses)
				≥ 12	≥ 24	
Sarcoma dos tecidos moles	48	69%	54%; 81%	78%	63%	1,9+; 54,7+
Fibrossarcoma infantil	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1,6+; 38,5+
SNC primário	33	24%	11%; 42%	75%	NR	3,8+; 22,1+
Tiroide	28	64%	44%; 81%	94%	76%	2,8+; 39,2
Glândula salivar	22	86%	65%; 97%	89%	84%	7,4+; 58,5+
Pulmão	15	87%	60%; 98%	64%	64%	1,9; 45,1+
Cólon	8	38%	9%; 76%	67%	67%	5,6+; 27,3+
Melanoma	7	43%	10%; 82%	50%	NR	1,9+; 23,2+
Mama	7					
Secretor ^b	4	75%	19%; 99%	0%	0%	9,4+; 11,1+
Não secretor ^c	3	67%	9%; 99%	100%	NR	15,2+; 23,0+
Tumor do estroma gastrointestinal	4	100%	40%; 100%	75%	38%	9,5+; 31,1+
Osteossarcoma	2	50%	1%; 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^d	2	0%	NA	NA	NA	NA
Pâncreas	2	0%	NA	NA	NA	NA
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%; 100%	100%	100%	6.4+, 24.2+
Cancro primário desconhecido	1	100%	3%; 100%	0%	0%	7,4
Apêndice	1	0%	NA	NA	NA	NA
Hepático ^d	1	0%	NA	NA	NA	NA
Próstata	1	0%	NA	NA	NA	NA
Cérvix	1	0%	NA	NA	NA	NA

DOR: Duração da resposta

NA: não aplicável devido ao pequeno número ou ausência de resposta

NR: não atingido

+ indica resposta em curso

^a avaliado por análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST 1.1 para todos os tipos de carcinoma excepto doentes com tumores primários do SNC que foram avaliados pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1

^b 2 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^c 1 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^d um doente que não foi avaliado

Devido à raridade do cancro positivo com fusão do TRK, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor com um número limitado de doentes em alguns tipos de tumor, causando incerteza na taxa de resposta global (ORR) estimada por tipo de tumor. A ORR numa população total pode não refletir a resposta esperada num tipo de tumor específico.

Na subpopulação adulta (n=122), a ORR foi de 64%. Na subpopulação pediátrica (n=70), a ORR foi de 87%.

Em 198 doentes com ampla caracterização molecular antes do tratamento com larotrectinib, a ORR em 95 doentes que tiveram outras alterações genómicas, além da fusão do gene *NTRK*, foi de 55%, e a ORR foi de 70% em 103 doentes sem outras alterações genómicas.

Conjunto da análise primária agrupada

O conjunto da análise primária agrupada composto por 192 doentes, não incluiu tumores primários do SNC. O tempo mediano em tratamento antes da progressão da doença foi de 34,5 meses (intervalo: 1,6 a 58,5 meses) baseado no fecho dos dados de julho de 2020. Setenta e nove por cento dos doentes tinha recebido VITRAKVI durante 12 meses ou mais e 66% tinham recebido VITRAKVI durante 24 meses ou mais, permanecendo em seguimento na altura da análise.

Na altura da análise, a mediana da duração da resposta é de 34,5 meses (intervalo 1,6 + a 58,5 +), tendo 79% [IC 95%: 72, 86] de respostas estimadas tido a duração de 12 meses ou mais e 66% [IC 95%: 57, 73] das respostas uma duração de 24 meses ou mais. Oitenta e nove por cento (89%) [IC 95%: 85, 94] dos doentes tratados estavam vivos decorrido um ano após o início da terapêutica e 82% [IC 95%: 76, 88] após dois anos, tendo a mediana da sobrevida global ainda não sido atingida. A mediana da sobrevida sem progressão foi de 33,4 meses na altura da realização da análise, com uma taxa de sobrevida sem progressão de 67% [IC 95%: 60, 74] após 1 ano e de 57% [IC 95%: 49, 65] após 2 anos.

A alteração mediana no tamanho do tumor no conjunto da análise primária agrupada consistiu numa diminuição de 70%.

Doentes com tumores primários do SNC

Na altura do fecho de dados, dos 33 doentes com tumores primários do SNC, observou-se uma resposta confirmada em 8 doentes (24%), sendo que 3 dos 33 doentes (9%) tiveram uma resposta completa e 5 doentes (15%) uma resposta parcial. Noutros 2 doentes (6%), observou-se uma resposta parcial ainda não confirmada. Outros 20 doentes (61%) tiveram doença estável. Três doentes (9%) tiveram doença progressiva. Na altura do fecho de dados, o tempo de tratamento variava entre 1,2 e 31,3 meses e continuou em 18 de um total de 33 doentes, com um destes doentes a receber tratamento pós-progressão.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com cancro aos quais se administrou VITRAKVI em cápsulas, foram atingidos níveis plasmáticos máximos (C_{max}) de larotrectinib, aproximadamente, 1 hora após a administração. A semivida ($t_{1/2}$) é de, aproximadamente, 3 horas e o estado de equilíbrio estacionário é atingido num período de 8 dias com uma acumulação sistémica de 1,6 vezes. Na dose recomendada de 100 mg, tomada duas vezes por dia, a média aritmética (\pm desvio padrão) da C_{max} e da AUC diária no estado de equilíbrio estacionário em adultos foram de 914 ± 445 ng/ml e de 5410 ± 3813 ng*h/ml, respetivamente. Os estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não é um substrato para o OATP1B1 ou para o OATP1B3.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes CYP.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes transportadores.

Absorção

VITRAKVI está disponível na forma de cápsula e numa formulação de solução oral.

A biodisponibilidade absoluta média do larotrectinib foi de 34% (intervalo: 32% a 37%) após uma dose oral única de 100 mg. Em indivíduos adultos saudáveis, a AUC do larotrectinib na formulação da solução oral foi semelhante à da cápsula, sendo a C_{max} 36% mais elevada com a formulação da solução oral.

A C_{max} do larotrectinib diminuiu, aproximadamente, 35% e não se verificou qualquer efeito na AUC em indivíduos saudáveis, aos quais se administrou VITRAKVI após uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico, em comparação com a C_{max} e a AUC após jejum durante a noite.

Efeito de agentes que aumentam o pH gástrico sobre o larotrectinib

O larotrectinib tem uma solubilidade que depende do pH. Estudos *in vitro* revelam que em volumes líquidos com relevância para o trato gastrointestinal (GI), o larotrectinib é completamente solúvel em todo o intervalo de pH do trato GI. Por conseguinte, é improvável que o larotrectinib seja afetado por agentes modificadores do pH.

Distribuição

O volume de distribuição médio do larotrectinib em indivíduos adultos saudáveis foi de 48 l após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg. A ligação do larotrectinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de, aproximadamente, 70% e foi independente da concentração do fármaco. A razão entre a concentração no sangue e a concentração no plasma foi de aproximadamente 0,9.

Biotransformação

O larotrectinib foi metabolizado predominantemente pelos CYP3A4/5 *in vitro*. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, o larotrectinib inalterado (19%) e um O-glucuronido, que se forma após a perda da fração molecular hidroxipirrolidina-ureia (26%), foram os principais componentes radioativos do fármaco em circulação.

Eliminação

A semivida do larotrectinib no plasma de doentes oncológicos aos quais se administraram 100 mg duas vezes por dia de VITRAKVI foi de, aproximadamente, 3 horas. A depuração média (CL) do larotrectinib foi de, aproximadamente, 34 l/h após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de VITRAKVI.

Excreção

Após a administração oral de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, 58% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 39% foi recuperada na urina e, quando se administrou uma dose do micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de larotrectinib, 35% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 53% foi recuperada na urina. A fração excretada como fármaco inalterado na urina foi de 29% após uma dose do micromarcador IV, indicando que a excreção renal direta representou 29% da depuração total.

Linearidade/não linearidade

A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) do larotrectinib após uma dose única em indivíduos adultos saudáveis foram proporcionais à dose até 400 mg e ligeiramente mais do que proporcionais em doses de 600 a 900 mg.

Populações especiais

Doentes pediátricos

Com base em análises na farmacocinética da população, a exposição (C_{max} e AUC) em doentes pediátricos (1 mês a < 3 meses de idade) na dose recomendada de 100 mg/m² com um máximo de 100 mg duas vezes por dia foi 3 vezes superior à dos adultos (≥ 18 anos de idade) que receberam a dose de 100 mg duas vezes por dia. Na dose recomendada, a C_{max} em doentes pediátricos (≥ 3 meses a < 12 anos de idade) foi superior à dos adultos, mas a AUC foi semelhante à dos adultos. Nos doentes pediátricos com mais de 12 anos de idade, é provável que a dose recomendada origine C_{max} e AUC semelhantes às observadas nos adultos.

Os dados que definem a exposição em crianças pequenas (1 mês a < 6 anos de idade) na dose recomendada são limitados (n=33).

Idosos

Os dados em idosos são limitados. Estão disponíveis dados farmacocinéticos apenas em 2 doentes com mais de 65 anos.

Doentes com compromisso hepático

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função hepática normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da AUC_{0-inf} do larotrectinib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave de 1,3; 2 e 3,2 vezes superior ao aumento em indivíduos com função hepática normal, respetivamente. Observou-se que a C_{max} aumentou ligeiramente de 1,1; 1,1 e 1,5 vezes, respetivamente.

Doentes com compromisso renal

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função renal normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da C_{max} e da AUC_{0-inf} do larotrectinib de 1,25 e 1,46 vezes superior em indivíduos com compromisso renal em relação aos indivíduos com função renal normal, respetivamente.

Outras populações especiais

O sexo não pareceu influenciar a farmacocinética do larotrectinib num grau clinicamente significativo. Não existem dados suficientes para investigar a influência potencial da raça na exposição sistémica do larotrectinib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

A toxicidade sistémica foi avaliada em estudos com uma administração oral diária até 3 meses em ratos e macacos. Foram observadas lesões cutâneas limitantes da dose apenas em ratos, tendo sido as principais responsáveis pela mortalidade e morbilidade. Não se observaram lesões cutâneas em macacos.

Os sinais clínicos de toxicidade gastrointestinal foram limitantes da dose no macaco. Observou-se toxicidade grave (STD10) em ratos em doses que corresponderam a 1 a 2 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada. Não se observou toxicidade sistémica relevante em macacos em doses que corresponderam a > 10 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada.

Embriotoxicidade / Teratogenicidade

O larotrectinib não foi teratogénico nem embriotóxico quando administrado diariamente durante o período de organogénese a ratos e coelhos gestantes em doses maternotóxicas, isto é, correspondendo a 32 vezes (ratos) e a 16 vezes (coelhos) a AUC humana na dose clínica recomendada. O larotrectinib atravessa a placenta nas duas espécies.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade com o larotrectinib. Em estudos de toxicidade de 3 meses, o larotrectinib não teve nenhum efeito histológico nos órgãos reprodutores masculinos em ratos e em macacos com as doses mais elevadas testadas, que corresponderam a, aproximadamente, 7 vezes (ratos macho) e 10 vezes (macacos macho) a AUC humana na dose clínica recomendada. Além disso, o larotrectinib não teve nenhum efeito na espermatogénese em ratos.

Num estudo de doses repetidas de 1 mês em ratos, observaram-se menos corpos amarelos, uma maior incidência de anestro e uma diminuição do peso do útero, com atrofia uterina, e estes efeitos foram reversíveis. Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores femininos nos estudos de toxicidade de 3 meses em ratos e em macacos em doses que corresponderam a, aproximadamente, 3 vezes (ratos fêmea) e 17 vezes (macacos fêmea), a AUC humana na dose clínica recomendada.

O larotrectinib foi administrado a ratos jovens desde o dia pós-natal (DPN) 7 até ao dia 70. Observou-se mortalidade pré-desmame (antes do DPN 21) com o nível posológico elevado correspondente a 2,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. Observaram-se efeitos sobre o crescimento e o sistema nervoso 0,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. O aumento do peso corporal foi reduzido em crias fêmea e macho pré-desmame, com um aumento pós-desmame em crias fêmea no final da exposição, enquanto se observou uma redução do aumento do peso corporal em crias macho também no pós-desmame sem recuperação. A redução do crescimento dos machos foi associada a um atraso na puberdade. Os efeitos no sistema nervoso (ou seja, alteração da funcionalidade dos membros posteriores e, provavelmente, aumento do fecho das pálpebras) demonstraram uma recuperação parcial. Também foi notificada uma redução da taxa de gravidez no nível posológico elevado, apesar do acasalamento normal.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o larotrectinib.

O larotrectinib não foi mutagénico em ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) e em ensaios de mutagénese mamífera *in vitro*. O larotrectinib foi negativo no teste de micronúcleos do ratinho *in vivo* com a dose máxima tolerada de 500 mg/kg.

Farmacologia da segurança

A farmacologia de segurança do larotrectinib foi avaliada em vários estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliaram os efeitos a nível dos sistemas CV, SNC, respiratório e GI em diversas espécies. O larotrectinib não teve nenhum efeito adverso nos parâmetros hemodinâmicos e nos intervalos eletrocardiográficos em macacos submetidos a telemetria, com exposições (C_{max}) aproximadamente 6 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib não causou alterações neurocomportamentais em animais adultos (rato, ratinho e macaco *cynomolgus*) com exposições (C_{max}) pelo menos 7 vezes mais elevadas do que a exposição humana. O larotrectinib não teve nenhum efeito na função respiratória em ratos, com exposições (C_{max}) pelo menos 8 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib acelerou o trânsito intestinal e aumentou a secreção e acidez gástricas em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Tinta de impressão

Goma-laca

Laca de alumínio de indigotina (E 132)

Dióxido de titânio (E 171)

Propilenoglicol (E 1520)

Dimeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças com uma camada de polietileno (PE) termo-selada.

Cada embalagem contém um frasco com 56 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

51368 Leverkusen

Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2019

Data da última renovação: 18 de agosto de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib equivalente a 20 mg de larotrectinib.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de solução oral contém 295 mg de sacarose, 22 mg de sorbitol, 1,2 mg de propilenoglicol e 0,2 mg de para-hidroxibenzoato de metilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução límpida, amarelo alaranjado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VITRAKVI em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com tumores sólidos que mostram uma fusão do gene do Recetor Tirosina Cinase Neurotrófico (*NTRK*),

- que têm uma doença que é localmente avançada, metastática ou na qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbidade grave, e
- que não têm opções de tratamento satisfatórias (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com VITRAKVI deve ser iniciado por médicos com experiência na administração de terapêuticas antineoplásicas.

A presença de uma fusão do gene do *NTRK* numa biopsia do tumor deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com VITRAKVI.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em adultos é de 100 mg de larotrectinib duas vezes por dia, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

População pediátrica

A posologia em doentes pediátricos baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada em doentes pediátricos é de 100 mg/m² de larotrectinib duas vezes por dia com um máximo de 100 mg por dose, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Omissão de uma dose

No caso de esquecimento de uma dose, o doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida. Os doentes devem tomar a dose seguinte na hora prevista seguinte. Se o doente vomitar após tomar uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional para compensar a que vomitou.

Alteração da dose

Para todas as reações adversas de Grau 2, pode ser apropriado continuar com a administração da dose, embora se aconselhe uma monitorização frequente para assegurar que não existe agravamento da toxicidade. Os doentes com Grau 2 e aumentos da ALT e/ou da AST devem ser seguidos mediante avaliações laboratoriais sequenciais, em intervalos de uma a duas semanas, após a observação de toxicidade de Grau 2 até esta se resolver, a fim de se determinar se é necessária uma interrupção ou uma redução da dose.

No caso de reações adversas de Grau 3 ou 4:

- VITRAKVI deve ser interrompido até à resolução da reação adversa ou até à melhoria para o valor inicial ou para Grau 1. Reiniciar com a modificação da dose seguinte se ocorrer resolução no período de 4 semanas.
- VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente se uma reação adversa não se resolver no período de 4 semanas.

As alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1: Alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas

Alteração da dose	Doentes adultos e pediátricos com uma área de superfície corporal de pelo menos 1,0 m²	Doentes pediátricos com uma área de superfície corporal inferior a 1,0 m²
Primeira	75 mg duas vezes por dia	75 mg/m ² duas vezes por dia
Segunda	50 mg duas vezes por dia	50 mg/m ² duas vezes por dia
Terceira	100 mg uma vez por dia	25 mg/m ² duas vezes por dia ^a

^a Os doentes pediátricos a tomar 25 mg/m² duas vezes por dia devem continuar com esta dose, mesmo que a área de superfície corporal se torne superior a 1,0 m² durante o tratamento. A dose máxima deve ser de 25 mg/m² duas vezes por dia na terceira alteração da dose.

VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não conseguem tolerar VITRAKVI após três alterações da dose.

Populações especiais

Idosos

Não são recomendados ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A dose inicial de VITRAKVI deve ser reduzida para 50% em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Coadministração com inibidores potentes do CYP3A4

Se for necessária a coadministração com um inibidor potente do CYP3A4, a dose de VITRAKVI deve ser reduzida em 50%. Após a descontinuação do inibidor durante 3 a 5 semividas de eliminação, VITRAKVI deve ser recomeçado com a dose que estava a ser tomada antes de se iniciar o inibidor do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Modo de administração

VITRAKVI é para administração por via oral.

VITRAKVI está disponível na forma de uma cápsula ou de solução oral com uma biodisponibilidade oral equivalente, que podem ser utilizadas indiferentemente.

A solução oral deve ser administrada por via oral utilizando uma seringa oral de 1 ml ou 5 ml de volume ou por via entérica utilizando uma sonda de alimentação nasogástrica.

- Para doses inferiores a 1 ml deve ser utilizada uma seringa oral de 1 ml. O volume da dose calculado deve ser arredondado para o valor mais próximo de 0,1 ml.
- Para doses iguais ou superiores a 1 ml deve ser utilizada uma seringa oral de 5 ml. O volume da dose deve ser calculado para o valor mais próximo de 0,2 ml.
- VITRAKVI não deve ser misturado com fórmulas alimentares, se administrado através de uma sonda de alimentação nasogástrica. A mistura com as fórmulas alimentares poderá causar bloqueios da sonda.
- Para instruções de utilização de seringas orais e sondas de alimentação, ver secção 6.6.

A solução oral pode ser tomada com ou sem alimentos, mas não deve ser tomada com toranja ou sumo de toranja.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumor

O benefício do VITRAKVI foi estabelecido em ensaios com um único braço, abrangendo uma amostra relativamente pequena de doentes cujos tumores exibem fusões do gene *NTRK*. Os efeitos favoráveis do VITRAKVI foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genéticas concomitantes (ver secção 5.1). Por estas razões, VITRAKVI deve apenas ser usado se não houver opções de tratamento para as quais tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções de tratamento tiverem sido esgotadas (isto é, sem opções de tratamento satisfatórias).

Reações neurológicas

Foram notificadas reações neurológicas, incluindo tonturas, perturbação da marcha e parestesia, em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). O início da maioria das reações neurológicas ocorreu nos primeiros três meses de tratamento. Deve ter-se em consideração a interrupção, redução ou descontinuação da administração de VITRAKVI dependendo da gravidade e persistência destes sintomas (ver secção 4.2).

Aumentos das transaminases

Foi notificado um aumento da ALT e da AST em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). A maioria dos aumentos da ALT e AST ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento. A função hepática, incluindo avaliações da ALT e da AST, deve ser monitorizada, antes da primeira dose e mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, depois periodicamente durante o tratamento, com testes mais frequentes em doentes que desenvolvam aumentos das transaminases. Interromper ou descontinuar permanentemente VITRAKVI em função da gravidade. No caso de interrupção, modificar a dose de VITRAKVI quando este for reiniciado (ver secção 4.2).

Coadministração com indutores do CYP3A4/P-gp

Evitar a coadministração de indutores potentes ou moderados do CYP3A4/P-gp com VITRAKVI devido a um risco de diminuição de exposição (ver secção 4.5).

Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto estiverem a tomar VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após terem parado o tratamento (ver secções 4.5 e 4.6).

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final (ver secção 4.6).

Informações importantes sobre alguns componentes

Sacarose: pode ser prejudicial para os dentes. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Sorbitol: os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento. Sódio: este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Propilenoglicol: a coadministração com qualquer substrato para a álcool-desidrogenase, como o etanol, pode induzir efeitos adversos graves nos recém-nascidos.

Para-hidroxibenzoato: pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros agentes sobre o larotrectinib

Efeito dos inibidores do CYP3A, P-gp e BCRP sobre o larotrectinib

O larotrectinib é um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A, da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP - *breast cancer resistance protein*). A coadministração de VITRAKVI com inibidores potentes dos CYP3A e com inibidores da P-gp e da BCRP (p. ex., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol ou toranja) pode aumentar as concentrações plasmáticas do larotrectinib (ver secção 4.2).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 200 mg de itraconazol (um inibidor potente do CYP3A e inibidor da P-gp e da BCRP), uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib 2,8 e 4,3 vezes, respetivamente.

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com uma dose única de 600 mg de rifampicina (um inibidor da P-gp e da BCRP) aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib 1,8 e 1,7 vezes, respetivamente.

Efeito dos indutores do CYP3A e da P-gp sobre o larotrectinib

A coadministração de VITRAKVI com indutores potentes ou moderados do CYP3A e da P-gp (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou hipericão) pode diminuir as concentrações plasmáticas do larotrectinib e deve ser evitada (ver secção 4.4).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 600 mg de rifampicina (um indutor potente do CYP3A e da P-gp), uma vez por dia durante 11 dias, diminuiu a C_{max} e a AUC do larotrectinib em 71% e 81%, respetivamente. Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito de um indutor moderado, mas espera-se uma diminuição na exposição ao larotrectinib.

Efeitos do larotrectinib sobre outros agentes

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP3A

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de VITRAKVI (100 mg duas vezes por dia durante 10 dias) aumentou a C_{max} e a AUC do midazolam oral 1,7 vezes em comparação com o midazolam isolado, sugerindo que o larotrectinib é um inibidor fraco do CYP3A.

Há que tomar precauções com a utilização concomitante de substratos do CYP3A com um intervalo terapêutico estreito (p. ex., alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus ou tacrolímus) em doentes medicados com VITRAKVI. Se for necessária a utilização concomitante destes substratos do CYP3A com intervalos terapêuticos estreitos em doentes medicados com VITRAKVI, poderão ser necessárias reduções da dose dos substratos do CYP3A devido a reações adversas.

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP2B6

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib induz o CYP2B6. A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2B6 (p. ex., bupropiona, efavirenz) pode diminuir a sua exposição.

Efeito do larotrectinib sobre outros substratos transportadores

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um inibidor da OATP1B1. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com substratos da OATP1B1. Por isso, não se pode excluir a possibilidade da coadministração de larotrectinib com substratos da OATP1B1 (ex.: valsartan, estatinas) aumentar a sua exposição.

Efeito do larotrectinib em substratos de enzimas reguladas por PXR

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um indutor fraco de enzimas reguladas por PXR (por exemplo, a família do CYP2C e UGT). A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (por exemplo, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode diminuir a sua exposição.

Contraceptivos hormonais

Atualmente desconhece-se se o larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica. Por este motivo, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Com base no mecanismo de ação, não é possível excluir lesão fetal quando se administra larotrectinib a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com VITRAKVI.

Deve aconselhar-se as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final. Como é atualmente desconhecido se larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de larotrectinib em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de VITRAKVI durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o larotrectinib/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com VITRAKVI e durante 3 dias após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito do larotrectinib na fertilidade. Não se observaram efeitos relevantes na fertilidade em estudos de toxicidade de dose repetida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

VITRAKVI tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas e fadiga em doentes medicados com larotrectinib, principalmente de Grau 1 e 2 durante os primeiros 3 meses de tratamento. Isto pode ter efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante este período de tempo. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas, até que estejam razoavelmente seguros de que a terapêutica com VITRAKVI não os afeta adversamente (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de VITRAKVI por ordem de frequência decrescente foram aumento da ALT (31%), aumento da AST (29%), vômitos (29%), obstipação (28%), fadiga (26%), náuseas (25%), anemia (24%), tonturas (23%), e mialgia (20%).

A maioria das reações adversas foi de Grau 1 ou 2. O Grau 4 foi o grau mais elevado notificado para as reações adversas diminuição da contagem de neutrófilos (2%), aumento da ALT (1%), aumento da AST, diminuição da contagem de leucócitos e aumento da fosfatase alcalina (cada em $< 1\%$). O grau mais elevado notificado para as reações adversas anemia, aumento de peso, fadiga, tonturas, parestesia, fraqueza muscular, náuseas, mialgia, perturbação da marcha e vômitos foi o Grau 3. Todas as reações adversas de Grau 3 notificadas ocorreram em menos de 5% dos doentes, com exceção da anemia (7%).

A descontinuação permanente de VITRAKVI devido a reações adversas emergentes do tratamento ocorreu em 2% dos doentes (um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, diminuição da contagem de neutrófilos). A maioria das reações adversas que levaram a uma redução da dose ocorreu nos primeiros três meses de tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de VITRAKVI foi avaliada em 248 doentes com cancro positivo com fusão do TRK num de três ensaios clínicos em curso, Estudos 1, 2 (“NAVIGATE”), e 3 (“SCOUT”). As características da população de segurança foram compostas por doentes com uma idade mediana de 32,5 anos (intervalo: 0,1, 84) sendo 39% dos doentes, doentes pediátricos. A mediana do tempo de tratamento para a população de segurança global (n=248) foi de 12,5 meses (intervalo: 0,03, 57,5).

As reações adversas ao medicamento notificadas em doentes (n=248) tratados com VITRAKVI são apresentadas no Quadro 2 e no Quadro 3.

As reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos.

As classes de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (população de segurança global, n=248)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Todos os graus	Graus 3 e 4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	
	Frequentes		Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) ^a
	Pouco frequentes		Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas	
	Frequentes	Perturbação da marcha Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	
	Frequentes	Disgeusia ^b	Vómitos
	Pouco frequentes		Náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia	
	Frequentes	Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	
	Frequentes		Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	
	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) ^a Aumento da aspartato aminotransferase (AST) ^a Aumento de peso (Aumento de peso anormal)
	Pouco frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea

^a Foram notificadas reações de Grau 4

^b A RAM disgeusia inclui os termos preferidos “disgeusia” e “perturbação do paladar”

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes pediátricos com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (n=73); todos os Graus

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Bebés e crianças que iniciam a marcha (n=35)^a	Crianças (n=45)^b	Adolescentes (n=18)^c	Doentes pediátricos (n=98)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
	Frequentes			Anemia	
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes			Tonturas	
	Frequentes	Tonturas	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha	Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos
	Frequentes		Disgeusia	Obstipação	Disgeusia
Afeções músculo-queléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	Fadiga	Fadiga	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea
	Frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea		

- ^a Bebés/crianças a iniciar marcha (28 dias a 23 meses): notificadas quatro reações de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia) de Grau 4 e um aumento de fosfate alcalina sanguínea. Reações de Grau 3 incluindo dez casos de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia), três casos de anemia, três casos de aumento de peso (aumento de peso anormal) e um caso cada de aumento da ALT e vômitos.
- ^b Crianças (2 a 11 anos de idade): notificada uma reação de aumento de fosfatase alcalina sanguínea de Grau 4. Foram notificados seis casos de Grau 3 de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia), dois casos de anemia e um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, vômitos, parestesia e mialgia.
- ^c Adolescentes (12 a <18 anos de idade): não foram notificadas reações de Grau 3 e 4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações neurológicas

Na base de dados de segurança global (n=248), a reação adversa neurológica de grau máximo observada foi de Grau 3, que se observou em cinco (3%) doentes e incluiu tonturas (dois doentes, 1%), parestesia (três doentes, 1%) e perturbação da marcha (um doente, <1%). A incidência global foi de 23% para as tonturas, 7% para a parestesia e 4% para perturbação da marcha. As reações neurológicas que levaram a uma alteração da dose incluíram tonturas (1%) e parestesia (1%). Um doente descontinuou o tratamento permanentemente devido a perturbação da marcha de Grau 3. Em todos os casos exceto um, os doentes com evidência de atividade antitumoral que necessitaram de redução da dose, puderam continuar a administração numa dose e/ou esquema reduzidos (ver secção 4.4).

Aumentos das transaminases

Na base de dados de segurança global (n=248), o aumento de transaminases de grau máximo observado consistiu num aumento da ALT de Grau 4 em 3 doentes (1%) e aumento da AST em 2 doentes (1%). Aumentos da ALT e AST de Grau 3, em 11 (4%) e 10 (4%) doentes, respetivamente. A maioria dos aumentos de Grau 3 foi transitória, aparecendo nos primeiros três meses de tratamento e resolvendo-se para o Grau 1 nos meses 3-4. Observaram-se aumentos da ALT e AST de Grau 2, em 18 (7%) e em 20 (8%) doentes, respetivamente e os aumentos da ALT e AST de Grau 1 foram observados em 122 (49%) e 115 (46%) doentes, respetivamente. Os aumentos da ALT e AST que levaram a alterações da dose ocorreram, respetivamente, em 13 (5%) e em 12 (5%) doentes (ver secção 4.4). Nenhum doente descontinuou permanentemente o tratamento devido a aumentos da ALT e da AST de Graus 3-4.

Informações adicionais sobre populações especiais

Doentes pediátricos

Dos 248 doentes tratados com VITRAKVI, 98 (40%) doentes tinham entre 28 dias e 18 anos de idade. Destes 98 doentes, 36% tinham 28 dias a < 2 anos de idade (n=35), 46% tinham 2 anos a < 12 anos de idade (n=45) e 18% tinham 12 anos a < 18 anos de idade (n=18). O perfil de segurança da população pediátrica (< 18 anos) foi consistente nos tipos de reações adversas notificadas com as que foram observadas na população adulta. A maioria das reações adversas teve uma gravidade de Grau 1 ou 2 (ver Quadro 3), e estas resolveram-se sem alteração da dose ou descontinuação de VITRAKVI. As reações adversas de vômitos (48% *versus* 16% em adultos), diminuição da contagem de leucócitos (17% *versus* 9% em adultos), diminuição da contagem de neutrófilos (31% *versus* 6% em adultos) e aumento da fosfatase alcalina sanguínea (13% *versus* 5% em adultos) foram mais frequentes em doentes pediátricos em comparação com os adultos.

Idosos

Dos 248 doentes da população de segurança global que receberam VITRAKVI, 40 (16%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 11 (4%) doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. O perfil de segurança em doentes idosos (≥ 65 anos) é consistente com o que é observado em doentes mais novos. A reação adversa tonturas (48% *versus* 35% em todos os adultos), anemia (38% *versus* 24% em todos os adultos), fraqueza muscular (23% *versus* 12% em todos os adultos) e perturbação da marcha (10% *versus* 5% em todos os adultos) foram mais frequentes em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Existe uma experiência limitada de sobredosagem com VITRAKVI. Os sintomas da sobredosagem não foram estabelecidos. No caso de sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e instituir tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, Código ATC: L01EX12.

Mecanismo de ação

O larotrectinib é um inibidor seletivo do recetor da tropomiosina cinase (TRK), competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi concebido numa base racional para evitar a atividade com cinases não alvo. O alvo do larotrectinib é a família de proteínas do TRK, incluindo TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas respetivamente pelos genes do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*. Num vasto painel de ensaios de enzimas purificadas, o larotrectinib inibiu as TRKA, TRKB e TRKC com valores de CI_{50} entre 5-11 nM. A outra única atividade com cinases ocorreu em concentrações 100 vezes mais elevadas. Em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, o larotrectinib demonstrou atividade antitumoral em células com ativação constitutiva das proteínas do TRK resultantes de fusões de gene, deleção de um domínio regulatório das proteínas, ou em células com sobre-expressão das proteínas do TRK.

Os acontecimentos de fusão de genes em fase que resultam de rearranjos cromossómicos dos genes humanos do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3* levam à formação de proteínas de fusão de TRK oncogénicas. Estas proteínas inovadoras oncogénicas quiméricas resultantes são expressas de forma aberrante, induzindo a atividade de cinases constitutivas e ativando, subsequentemente, as vias de sinalização celular a jusante envolvidas na proliferação e sobrevivência das células, o que leva ao cancro positivo resultante da fusão do TRK.

Observaram-se mutações da resistência adquirida após a progressão nos inibidores do TRK. O larotrectinib apresentou uma atividade mínima em linhas celulares com mutações pontuais do domínio da TRKA cinase, incluindo a mutação da resistência adquirida clinicamente identificada, G595R. As mutações pontuais no domínio da TRKC cinase com resistência adquirida clinicamente identificada ao larotrectinib incluem G623R, G696A e F617L.

As causas moleculares da resistência primária ao larotrectinib não são conhecidas. Por este motivo, não se sabe se a presença de um fator oncogénico concomitante, em adição a uma fusão do gene *NTRK*, afeta a eficácia da inibição da TRK. O impacto medido de quaisquer alterações genómicas concomitantes na eficácia do larotrectinib é apresentado abaixo (ver eficácia clínica).

Efeito farmacodinâmico

Eletrofisiologia cardíaca

Em 36 indivíduos adultos saudáveis que receberam doses únicas que variaram entre 100 mg e 900 mg, VITRAKVI não prolongou o intervalo QT numa extensão clinicamente relevante.

A dose de 200 mg corresponde a uma exposição máxima (C_{max}) semelhante à observada com larotrectinib 100 mg duas vezes por dia no estado de equilíbrio estacionário. Observou-se um encurtamento do QTcF com a administração de VITRAKVI, com um efeito médio máximo observado entre 3 e 24 horas após a C_{max} , com uma diminuição da média geométrica do QTcF desde o início do estudo de -13,2 ms (intervalo -10 a -15,6 ms). A relevância clínica deste resultado não foi estabelecida.

Eficácia clínica

Visão geral dos estudos

A eficácia e segurança de VITRAKVI foram estudadas em três estudos clínicos, multicêntricos, de braço único, abertos, em doentes oncológicos adultos e pediátricos (Quadro 4). Os estudos ainda estão a decorrer.

Permitiu-se que os doentes, com e sem fusão documentada dos genes do *NTRK*, participassem no Estudo 1 e no Estudo 3 (“SCOUT”). Os doentes admitidos no Estudo 2 (“NAVIGATE”) tinham de ter um cancro positivo com fusão do TRK. O conjunto da análise primária agrupada da eficácia inclui 192 doentes com cancro positivo com fusão do TRK, admitidos nos três estudos, que tinham doença mensurável avaliada pelos critérios RECIST v1.1, um tumor primário não do SNC e que tinham recebido pelo menos uma dose de larotrectinib à data de julho de 2020. Era necessário que estes doentes tivessem recebido uma terapêutica padrão anterior, apropriada para o seu tipo de tumor e estadio da doença, ou que, na opinião do investigador, tivessem tido de ser submetidos a cirurgia radical (como amputação do membro, ressecção facial ou procedimento que causasse paralisia), ou que não tinham qualquer probabilidade de tolerar ou de obter um benefício clinicamente significativo com as terapêuticas disponíveis de padrão de cuidados no estadio avançado da doença. As medições dos resultados principais da eficácia consistiram na taxa de resposta global (ORR) e na duração da resposta (DOR), determinadas por um comité de revisão independente sob ocultação (*blinded independent review committee* - BIRC).

Além disso, 33 doentes com tumores primários do SNC e com doença mensurável no início foram tratados no Estudo 2 (“NAVIGATE”) e no Estudo 3 (“SCOUT”). Trinta e dois dos 33 doentes com tumores primários do SNC tinham recebido tratamento anterior para o cancro (cirurgia, radioterapia e/ou terapêutica sistémica anterior). As respostas tumorais foram avaliadas pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1.

A identificação de fusões dos genes do *NTRK* baseou-se em métodos de testes moleculares: de sequenciação de nova geração (NGS) utilizados em 196 doentes, reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizada em 12 doentes, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) utilizada em 14 doentes e Nanostring, sequenciação Sanger e Microarray do cromossoma em cada 1 doente.

Quadro 4: Estudos clínicos que contribuíram para as análises da eficácia em tumores sólidos e em tumores primários do SNC

Nome do estudo, desenho e população de doentes	Dose e formulação	Tipos de tumores incluídos na análise de eficácia	n
<p>Estudo 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a fase de expansão requeria tumores com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> Doentes adultos (≥ 18 anos) com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	Doses até 200 mg uma ou duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=4) Glândula salivar (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcoma dos tecidos moles (n=2) CPNPC (n=1) ^{b, c} Cancro primário desconhecido (n=1)	13
<p>Estudo 2 “NAVIGATE” NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 2, multinacional, aberto, de tumores “em cesto” Doentes adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade, com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	100 mg duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=24) ^b Sarcoma dos tecidos moles (n=20) Glândula salivar (n=19) CPNPC (n=11) ^{b, c} SNC primário (n=9) Colorretal (n=8) Melanoma (n=6) Mama secretor (n=4) Mama não secretor (n=3) GIST (n=2) ^a Vias biliares (n=2) Pâncreas (n=2) CPCP (n=1) ^{b, d} Apêndice (n=1) Osteossarcoma (n=1) Hepático ^e (n=1) Próstata (n=1) Cérvix (n=1)	118
<p>Estudo 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1/2, multinacional, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a coorte de expansão da Fase 2 requeria tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i>, incluindo o fibrossarcoma infantil localmente avançado Doentes pediátricos com ≥ 1 mês a 21 anos de idade com cancro em estado avançado ou com tumores primários do SNC 	Doses até 100 mg/m ² duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Fibrossarcoma infantil (n=40) Sarcoma dos tecidos moles (n=26) SNC primário (n=24) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Osteossarcoma (n=1) Melanoma (n=1)	94
Número total de doentes (n) [*]			225

* consiste em 192 doentes com avaliação da resposta tumoral efetuada por uma IRC e em 33 doentes com tumores primários do SNC (incluindo astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronais, tumores neuronais e neuronais-gliais mistos e tumor neuroectodérmico primitivo, não especificado) com avaliação da resposta tumoral efetuada pelo investigador

^a GIST: tumor do estroma gastrointestinal

^b Metástases cerebrais observadas em 7 doentes com CPNPC, 4 doentes com tumor da tiroide, 2 doentes com melanoma, 1 doente com CPCP e 1 doente com cancro da mama (não secretor)

^c CPNPC: cancro do pulmão de não pequenas células

^d CPCP: cancro do pulmão de células pequenas

^e carcinoma hepatocelular

As características iniciais dos 192 doentes agrupados com tumores sólidos com uma fusão dos genes do *NTRK* foram as seguintes: idade mediana de 38 anos (intervalo: 0,1-84 anos); 37% com < 18 anos de idade e 64% com ≥ 18 anos de idade; 72% de raça branca e 51% do sexo masculino; e um estado de desempenho (PS) segundo o ECOG de 0-1 (87%), 2 (11%) ou 3 (2%). Noventa e dois por cento dos doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Destes, 73% tinham recebido terapêutica sistémica anterior com uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico. Vinte e sete por cento de todos os doentes não receberam terapêutica sistémica anterior. Dos referidos 192 doentes, os tipos mais frequentes de tumores representados foram sarcoma dos tecidos moles (25%), fibrossarcoma infantil (21%), cancro da tiroide (15%), tumor das glândulas salivares (11%) e cancro do pulmão (8%).

As características iniciais dos 33 doentes com tumores primários do SNC com uma fusão dos genes do *NTRK* avaliadas pelo investigador foram as seguintes: idade mediana 9 anos (intervalo: 1,3-79 anos); 26 doentes com < 18 anos de idade e 7 doentes com ≥ 18 anos de idade; 24 doentes de raça branca e 17 doentes do sexo masculino; e um PS (estado de desempenho) segundo o ECOG de 0-1 (28 doentes) ou 2 (4 doentes). Trinta e dois (97%) doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Houve uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico recebido.

Resultados de eficácia

Os resultados agrupados da eficácia relativos à taxa de resposta global, duração da resposta e período de tempo até à primeira resposta, numa população de análise primária (n=192) e com adição pós-hoc de tumores primários do SNC (n=33) resultante numa população agrupada (n=225) estão apresentados no Quadro 5 e no Quadro 6.

Quadro 5: Resultados agrupados da eficácia em tumores sólidos incluindo e excluindo tumores primários do SNC

Parâmetro de eficácia	Análise em tumores sólidos excluindo tumores primários do SNC (n=192) ^a	Análise em tumores sólidos incluindo tumores primários do SNC (n=225) ^{a, b}
Taxa de resposta global (ORR) % (n) [IC 95%]	72% (139) [65; 79]	65% (147) [59; 72]
Resposta completa (CR)	23% (44)	21% (47)
Resposta patológica completa ^c	7% (13)	6% (13)
Resposta parcial (PR)	43% (82)	39% (87) ^d
Tempo até à primeira resposta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Duração da resposta (mediana, meses) [intervalo] % com uma duração ≥ 12 meses % com uma duração ≥ 24 meses	34,5 [1,6+; 58,5+] 79% 66%	34,5 [1,6+; 58,5+] 79% 66%

+ indica “em curso”

^a Análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST v1.1 para tumores sólidos exceto tumores primários do SNC (192 doentes).

^b Avaliação de investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1 para tumores primários do SNC (33 doentes).

^c Uma CR patológica era uma CR alcançada por doentes que foram tratados com larotrectinib e posteriormente submetidos a ressecção cirúrgica sem células tumorais viáveis e margens negativas na avaliação patológica pós-cirúrgica. A melhor resposta pré-cirúrgica para estes doentes foi uma CR patológica reclassificada após cirurgia de acordo com os critérios RECIST v.1.1.

^d Uma percentagem adicional de 1% (2 doentes com tumores primários do SNC) teve respostas parciais, aguardando confirmação.

Quadro 6: Taxa de resposta global e duração da resposta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Doentes (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	IC 95%	meses		Intervalo (meses)
				≥ 12	≥ 24	
Sarcoma dos tecidos moles	48	69%	54%; 81%	78%	63%	1,9+; 54,7+
Fibrossarcoma infantil	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1,6+; 38,5+
SNC primário	33	24%	11%; 42%	75%	NR	3,8+; 22,1+
Tiroide	28	64%	44%; 81%	94%	76%	2,8+; 39,2
Glândula salivar	22	86%	65%; 97%	89%	84%	7,4+; 58,5+
Pulmão	15	87%	60%; 98%	64%	64%	1,9; 45,1+
Cólon	8	38%	9%, 76%	67%	67%	5,6+; 27,3+
Melanoma	7	43%	10%; 82%	50%	NR	1,9+; 23,2+
Mama	7					
Secretor ^b	4	75%	19%; 99%	0%	0%	9,4+; 11,1+
Não secretor ^c	3	67%	9%; 99%	100%	NR	15,2+; 23,0+
Tumor do estroma gastrointestinal	4	100%	40%; 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Osteossarcoma	2	50%	1%; 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^d	2	0%	NA	NA	NA	NA
Pâncreas	2	0%	NA	NA	NA	NA
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%; 100%	100%	100%	6.4+, 24.2+
Cancro primário desconhecido	1	100%	3%; 100%	0%	0%	7,4
Apêndice	1	0%	NA	NA	NA	NA
Hepático ^d	1	0%	NA	NA	NA	NA
Próstata	1	0%	NA	NA	NA	NA
Cérvix	1	0%	NA	NA	NA	NA

DOR: Duração da resposta

NA: não aplicável devido ao pequeno número ou ausência de resposta

NR: não atingido

+ indica resposta em curso

^a avaliado por análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST 1.1 para todos os tipos de carcinoma excepto doentes com tumores primários do SNC que foram avaliados pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1

^b 2 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^c 1 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^d um doente que não foi avaliado

Devido à raridade do cancro positivo com fusão do TRK, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor com um número limitado de doentes em alguns tipos de tumor, causando incerteza na taxa de resposta global (ORR) estimada por tipo de tumor. A ORR numa população total pode não refletir a resposta esperada num tipo de tumor específico.

Na subpopulação adulta (n=122), a ORR foi de 64%. Na subpopulação pediátrica (n=70), a ORR foi de 87%.

Em 198 doentes com ampla caracterização molecular antes do tratamento com larotrectinib, a ORR em 95 doentes que tiveram outras alterações genómicas, além da fusão do gene *NTRK*, foi de 55%, e a ORR foi de 70% em 103 doentes sem outras alterações genómicas.

Conjunto da análise primária agrupada

O conjunto da análise primária agrupada composto por 192 doentes, não incluiu tumores primários do SNC. O tempo mediano em tratamento antes da progressão da doença foi de 34,5 meses (intervalo: 1,6 a 58,5 meses) baseado no fecho dos dados de julho de 2020. Setenta e nove por cento dos doentes tinha recebido VITRAKVI durante 12 meses ou mais e 66% tinham recebido VITRAKVI durante 24 meses ou mais, permanecendo em seguimento na altura da análise.

Na altura da análise, a mediana da duração da resposta é de 34,5 meses (intervalo 1,6 + a 58,5 +), tendo 79% [IC 95%: 72, 86] de respostas estimadas tido a duração de 12 meses ou mais e 66% [IC 95%: 57, 73] das respostas uma duração de 24 meses ou mais. Oitenta e nove por cento (89%) [IC 95%: 85, 94] dos doentes tratados estavam vivos decorrido um ano após o início da terapêutica e 82% [IC 95%: 76, 88] após dois anos, tendo a mediana da sobrevida global ainda não sido atingida. A mediana da sobrevida sem progressão foi de 33,4 meses na altura da realização da análise, com uma taxa de sobrevida sem progressão de 67% [IC 95%: 60, 74] após 1 ano e de 57% [IC 95%: 49, 65] após 2 anos.

A alteração mediana no tamanho do tumor no conjunto da análise primária agrupada consistiu numa diminuição de 70%.

Doentes com tumores primários do SNC

Na altura do fecho de dados, dos 33 doentes com tumores primários do SNC, observou-se uma resposta confirmada em 8 doentes (24%), sendo que 3 dos 33 doentes (9%) tiveram uma resposta completa e 5 doentes (15%) uma resposta parcial. Noutros 2 doentes (6%), observou-se uma resposta parcial ainda não confirmada. Outros 20 doentes (61%) tiveram doença estável. Três doentes (9%) tiveram doença progressiva. Na altura do fecho de dados, o tempo de tratamento variava entre 1,2 e 31,3 meses e continuou em 18 de um total de 33 doentes, com um destes doentes a receber tratamento pós-progressão.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com cancro aos quais se administrou VITRAKVI em cápsulas, foram atingidos níveis plasmáticos máximos (C_{max}) de larotrectinib, aproximadamente, 1 hora após a administração. A semivida ($t_{1/2}$) é de, aproximadamente, 3 horas e o estado de equilíbrio estacionário é atingido num período de 8 dias com uma acumulação sistémica de 1,6 vezes. Na dose recomendada de 100 mg, tomada duas vezes por dia, a média aritmética (\pm desvio padrão) da C_{max} e da AUC diária no estado de equilíbrio em adultos estacionário foram de 914 ± 445 ng/ml e de 5410 ± 3813 ng*h/ml, respetivamente. Os estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não é um substrato para o OATP1B1 ou para o OATP1B3.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes CYP.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes transportadores.

Absorção

VITRAKVI está disponível na forma de cápsula e numa formulação de solução oral.

A biodisponibilidade absoluta média do larotrectinib foi de 34% (intervalo: 32% a 37%) após uma dose oral única de 100 mg. Em indivíduos adultos saudáveis, a AUC do larotrectinib na formulação da solução oral foi semelhante à da cápsula, sendo a C_{max} 36% mais elevada com a formulação da solução oral.

A C_{max} do larotrectinib diminuiu, aproximadamente, 35% e não se verificou qualquer efeito na AUC em indivíduos saudáveis, aos quais se administrou VITRAKVI após uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico, em comparação com a C_{max} e a AUC após jejum durante a noite.

Efeito de agentes que aumentam o pH gástrico sobre o larotrectinib

O larotrectinib tem uma solubilidade que depende do pH. Estudos *in vitro* revelam que em volumes líquidos com relevância para o trato gastrointestinal (GI), o larotrectinib é completamente solúvel em todo o intervalo de pH do trato GI. Por conseguinte, é improvável que o larotrectinib seja afetado por agentes modificadores do pH.

Distribuição

O volume de distribuição médio do larotrectinib em indivíduos adultos saudáveis foi de 48 l após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg. A ligação do larotrectinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* correspondeu a, aproximadamente, 70% e foi independente da concentração do fármaco. A razão entre a concentração no sangue e a concentração no plasma foi de aproximadamente 0,9.

Biotransformação

O larotrectinib foi metabolizado predominantemente pelos CYP3A4/5 *in vitro*. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, o larotrectinib inalterado (19%) e um O-glucuronido, que se forma após a perda da fração molecular hidroxipirrolidina-ureia (26%), foram os principais componentes radioativos do fármaco em circulação.

Eliminação

A semivida do larotrectinib no plasma de doentes oncológicos aos quais se administraram 100 mg duas vezes por dia de VITRAKVI foi de, aproximadamente, 3 horas. A depuração média (CL) do larotrectinib foi de, aproximadamente, 34 l/h após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de VITRAKVI.

Excreção

Após a administração oral de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, 58% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 39% foi recuperada na urina e, quando se administrou uma dose do micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de larotrectinib, 35% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 53% foi recuperada na urina. A fração excretada como fármaco inalterado na urina foi de 29% após uma dose do micromarcador IV, indicando que a excreção renal direta representou 29% da depuração total.

Linearidade/não linearidade

A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) do larotrectinib após uma dose única em indivíduos adultos saudáveis foram proporcionais à dose até 400 mg e ligeiramente mais do que proporcionais em doses de 600 a 900 mg.

Populações especiais

Doentes pediátricos

Com base em análises na farmacocinética da população, a exposição (C_{max} e AUC) em doentes pediátricos (1 mês a < 3 meses de idade) na dose recomendada de 100 mg/m² com um máximo de 100 mg duas vezes por dia foi 3 vezes superior à dos em adultos (≥ 18 anos de idade) que receberam a dose de 100 mg duas vezes por dia. Na dose recomendada, a C_{max} em doentes pediátricos (≥ 3 meses a < 12 anos de idade) foi superior à dos adultos, mas a AUC foi semelhante à dos adultos. Nos doentes pediátricos com mais de 12 anos de idade, é provável que a dose recomendada origine C_{max} e AUC semelhantes às observadas nos adultos.

Os dados que definem a exposição em crianças pequenas (1 mês a < 6 anos de idade) na dose recomendada são limitados (n=33).

Idosos

Os dados em idosos são limitados. Estão disponíveis dados farmacocinéticos apenas em 2 doentes com mais de 65 anos.

Doentes com compromisso hepático

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função hepática normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da AUC_{0-inf} do larotrectinib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave em 1,3; 2 e 3,2 vezes superior ao aumento em indivíduos com função hepática normal, respetivamente. Observou-se que a C_{max} aumentou ligeiramente em 1,1; 1,1 e 1,5 vezes, respetivamente.

Doentes com compromisso renal

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função renal normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da C_{max} e da AUC_{0-inf} do larotrectinib 1,25 e 1,46 vezes superior em indivíduos com compromisso renal em relação aos indivíduos com função renal normal, respetivamente.

Outras populações especiais

O sexo não pareceu influenciar a farmacocinética do larotrectinib num grau clinicamente significativo. Não existem dados suficientes para investigar a influência potencial da raça na exposição sistémica do larotrectinib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

A toxicidade sistémica foi avaliada em estudos com uma administração oral diária até 3 meses em ratos e macacos. Foram observadas lesões cutâneas limitantes da dose apenas em ratos, tendo sido as principais responsáveis pela mortalidade e morbilidade. Não se observaram lesões cutâneas em macacos.

Os sinais clínicos de toxicidade gastrointestinal foram limitantes da dose em macacos. Observou-se toxicidade grave (STD10) em ratos em doses que corresponderam a 1 a 2 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada. Não se observou toxicidade sistémica relevante em macacos em doses que corresponderam a > 10 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada.

Embriotoxicidade / Teratogenicidade

O larotrectinib não foi teratogénico nem embriotóxico quando administrado diariamente durante o período de organogénese a ratos e coelhos gestantes em doses maternotóxicas, isto é, correspondendo a 32 vezes (ratos) e a 16 vezes (coelhos) a AUC humana na dose clínica recomendada. O larotrectinib atravessa a placenta nas duas espécies.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade com o larotrectinib. Em estudos de toxicidade de 3 meses, o larotrectinib não teve nenhum efeito histológico nos órgãos reprodutores masculinos em ratos e em macacos com as doses mais elevadas testadas, que corresponderam a, aproximadamente, 7 vezes (ratos macho) e 10 vezes (macacos macho) a AUC humana na dose clínica recomendada. Além disso, o larotrectinib não teve nenhum efeito na espermatogénese em ratos.

Num estudo de doses repetidas de 1 mês no rato, observaram-se menos corpos amarelos, uma maior incidência de anestro e uma diminuição do peso do útero, com atrofia uterina, e estes efeitos foram reversíveis. Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores femininos nos estudos de toxicidade de 3 meses em ratos e em macacos em doses que corresponderam a, aproximadamente, 3 vezes (ratos fêmea) e 17 vezes (macacos fêmea), a AUC humana na dose clínica recomendada.

O larotrectinib foi administrado a ratos jovens desde o dia pós-natal (DPN) 7 até ao dia 70. Observou-se mortalidade pré-desmame (antes do DPN 21) com o nível posológico elevado correspondente a 2,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. Observaram-se efeitos sobre o crescimento e o sistema nervoso 0,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. O aumento do peso corporal foi reduzido em crias fêmea e macho pré-desmame, com um aumento pós-desmame em crias fêmea no final da exposição, enquanto se observou uma redução do aumento do peso corporal em crias macho também no pós-desmame sem recuperação. A redução do crescimento dos machos foi associada a um atraso na puberdade. Os efeitos no sistema nervoso (ou seja, alteração da funcionalidade dos membros posteriores e, provavelmente, aumento do fecho das pálpebras) demonstraram uma recuperação parcial. Também foi notificada uma redução da taxa de gravidez no nível posológico elevado, apesar do acasalamento normal.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o larotrectinib.

O larotrectinib não foi mutagénico em ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) e em ensaios de mutagénese mamífera *in vitro*. O larotrectinib foi negativo no teste de micronúcleos do ratinho *in vivo* com a dose máxima tolerada de 500 mg/kg.

Farmacologia da segurança

A farmacologia de segurança do larotrectinib foi avaliada em vários estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliaram os efeitos a nível dos sistemas CV, SNC, respiratório e GI em diversas espécies. O larotrectinib não teve nenhum efeito adverso nos parâmetros hemodinâmicos e nos intervalos eletrocardiográficos em macacos submetidos a telemetria, com exposições (C_{max}) aproximadamente 6 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib não causou alterações neurocomportamentais em animais adultos (rato, ratinho e macaco *cynomolgus*) com exposições (C_{max}) pelo menos 7 vezes mais elevadas do que a exposição humana. O larotrectinib não teve nenhum efeito na função respiratória no rato, com exposições (C_{max}) pelo menos 8 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib acelerou o trânsito intestinal e aumentou a secreção e acidez gástricas no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água purificada
Sacarose
Hidroxipropilbetadex
Glicerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Citrato de sódio (E 331)
Fosfato monossódico di-hidratado (E 339)
Ácido cítrico (E 330)
Propilenoglicol (E 1520)
Sorbato de potássio (E 202)
Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Aroma cítrico
Aromatizante natural

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura: 30 dias.
Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar (tipo III) com uma tampa de fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças com um revestimento selante de polietileno (PE).

Cada embalagem contém um frasco com 100 ml de solução oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Seringa oral

- Utilize uma seringa oral adequada com marca CE e um adaptador do frasco (diâmetro de 28 mm), se aplicável.
 - Para volumes inferiores a 1 ml utilize uma seringa oral de 1 ml com uma graduação de 0,1 ml.
 - Para volumes de 1 ml e superior utilize uma seringa oral de 5 ml com uma graduação de 0,2 ml.
- Abra o frasco: prima a tampa de fecho do frasco e rode-a no sentido anti-horário.
- Introduza o adaptador do frasco no gargalo do frasco e assegure-se de que está bem fixo.
- Pegue na seringa oral e assegure-se de que o êmbolo está completamente premido. Coloque a seringa oral na abertura do adaptador. Vire o frasco de cima para baixo.
- Encha a seringa oral com uma pequena quantidade de solução puxando o êmbolo para baixo; em seguida, prima o êmbolo para cima para remover quaisquer bolhas.
- Prima o êmbolo até à marca de graduação que equivale à quantidade prescrita em ml.
- Vire o frasco para cima e remova a seringa oral do adaptador do frasco.
- Prima lentamente o êmbolo, dirigindo o líquido para o lado interior da bochecha a fim de permitir uma deglutição natural.
- Feche o frasco com a tampa de fecho de origem do frasco (deixando o adaptador colocado).

Sonda de alimentação nasogástrica

- Utilize uma sonda de alimentação nasogástrica adequada. O diâmetro externo da sonda de alimentação nasogástrica deve ser escolhido com base nas características do doente. O diâmetro típico da sonda, os comprimentos da sonda e os respetivos volumes de enchimento encontram-se indicados no Quadro 7.
- A alimentação deve ser interrompida e a sonda irrigada com, pelo menos, 10 ml de água. NOTA: Ver exceções relativamente aos recém-nascidos e doentes com restrição de fluídos no sub-ponto imediatamente abaixo.
- Deve utilizar-se uma seringa adequada para administrar VITRAKVI na sonda de alimentação nasogástrica. A sonda deve ser novamente irrigada com, pelo menos, 10 ml de água para assegurar que VITRAKVI é administrado e para limpar a sonda. Recém-nascidos e crianças com restrição de fluidos podem exigir um volume de irrigação mínimo de 0,5 ml a 1 ml ou a irrigação com ar para administrar VITRAKVI.
- Reinicie a alimentação.

Quadro 7: Dimensões recomendadas da sonda por grupo etário

Doente	Diâmetro da sonda para alimentação padrão	Diâmetro da sonda para alimentação de alta densidade	Comprimento da sonda (cm)	Volume de enchimento da sonda (ml)
Recém-nascidos	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Crianças	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adultos	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml solução oral

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2019

Data da última renovação: 18 de agosto de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib equivalente a 20 mg de larotrectinib.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de solução oral contém 2 mg de benzoato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução incolor a amarela ou laranja ou vermelha ou acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VITRAKVI em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com tumores sólidos que mostram uma fusão do gene do Recetor Tirosina Cinase Neurotrófico (*NTRK*),

- que têm uma doença que é localmente avançada, metastática ou na qual é provável que a ressecção cirúrgica resulte em morbidade grave, e
- que não têm opções de tratamento satisfatórias (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com VITRAKVI deve ser iniciado por médicos com experiência na administração de terapêuticas antineoplásicas.

A presença de uma fusão do gene do *NTRK* numa biopsia do tumor deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com VITRAKVI.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em adultos é de 100 mg de larotrectinib duas vezes por dia, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

População pediátrica

A posologia em doentes pediátricos baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada em doentes pediátricos é de 100 mg/m² de larotrectinib duas vezes por dia com um máximo de 100 mg por dose, até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Omissão de uma dose

No caso de esquecimento de uma dose, o doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida. Os doentes devem tomar a dose seguinte na hora prevista seguinte. Se o doente vomitar após tomar uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional para compensar a que vomitou.

Alteração da dose

Para todas as reações adversas de Grau 2, pode ser apropriado continuar com a administração da dose, embora se aconselhe uma monitorização frequente para assegurar que não existe agravamento da toxicidade. Os doentes com Grau 2 e aumentos da ALT e/ou da AST devem ser seguidos mediante avaliações laboratoriais sequenciais, em intervalos de uma a duas semanas, após a observação de toxicidade de Grau 2 até esta se resolver, a fim de se determinar se é necessária uma interrupção ou uma redução da dose.

No caso de reações adversas de Grau 3 ou 4:

- VITRAKVI deve ser interrompido até à resolução da reação adversa ou até à melhoria para o valor inicial ou para Grau 1. Reiniciar com a modificação da dose seguinte se ocorrer resolução no período de 4 semanas.
- VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente se uma reação adversa não se resolver no período de 4 semanas.

As alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1: Alterações posológicas recomendadas para VITRAKVI em caso de reações adversas

Alteração da dose	Doentes adultos e pediátricos com uma área de superfície corporal de pelo menos 1,0 m²	Doentes pediátricos com uma área de superfície corporal inferior a 1,0 m²
Primeira	75 mg duas vezes por dia	75 mg/m ² duas vezes por dia
Segunda	50 mg duas vezes por dia	50 mg/m ² duas vezes por dia
Terceira	100 mg uma vez por dia	25 mg/m ² duas vezes por dia ^a

^a Os doentes pediátricos a tomar 25 mg/m² duas vezes por dia devem continuar com esta dose, mesmo que a área de superfície corporal se torne superior a 1,0 m² durante o tratamento. A dose máxima deve ser de 25 mg/m² duas vezes por dia na terceira alteração da dose.

VITRAKVI deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não conseguem tolerar VITRAKVI após três alterações da dose.

Populações especiais

Idosos

Não são recomendados ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A dose inicial de VITRAKVI deve ser reduzida para 50% em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). Não se recomendam ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Coadministração com inibidores potentes do CYP3A4

Se for necessária a coadministração com um inibidor potente do CYP3A4, a dose de VITRAKVI deve ser reduzida em 50%. Após a descontinuação do inibidor durante 3 a 5 semividas de eliminação, VITRAKVI deve ser recomeçado com a dose que estava a ser tomada antes de se iniciar o inibidor do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Modo de administração

VITRAKVI é para administração por via oral.

VITRAKVI está disponível na forma de uma cápsula ou de solução oral com uma biodisponibilidade oral equivalente, que podem ser utilizadas indiferentemente.

A solução oral deve ser administrada por via oral utilizando uma seringa oral de 1 ml ou 5 ml de volume ou por via entérica utilizando uma sonda de alimentação nasogástrica.

- Para doses inferiores a 1 ml deve ser utilizada uma seringa oral de 1 ml. O volume da dose calculado deve ser arredondado para o valor mais próximo de 0,1 ml.
- Para doses iguais ou superiores a 1 ml deve ser utilizada uma seringa oral de 5 ml. O volume da dose deve ser calculado para o valor mais próximo de 0,2 ml.
- VITRAKVI não deve ser misturado com fórmulas alimentares, se administrado através de uma sonda de alimentação nasogástrica. A mistura com as fórmulas alimentares poderá causar bloqueios da sonda.
- Para instruções de utilização de seringas orais e sondas de alimentação, ver secção 6.6.

A solução oral pode ser tomada com ou sem alimentos, mas não deve ser tomada com toranja ou sumo de toranja.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eficácia em todos os tipos de tumor

O benefício do VITRAKVI foi estabelecido em ensaios com um único braço, abrangendo uma amostra relativamente pequena de doentes cujos tumores exibem fusões do gene *NTRK*. Os efeitos favoráveis do VITRAKVI foram demonstrados com base na taxa de resposta global e na duração da resposta num número limitado de tipos de tumores. O efeito pode ser quantitativamente diferente, dependendo do tipo de tumor, bem como das alterações genéticas concomitantes (ver secção 5.1). Por estas razões, VITRAKVI deve apenas ser usado se não houver opções de tratamento para as quais tenha sido estabelecido benefício clínico ou quando tais opções de tratamento tiverem sido esgotadas (isto é, sem opções de tratamento satisfatórias).

Reações neurológicas

Foram notificadas reações neurológicas, incluindo tonturas, perturbação da marcha e parestesia, em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). O início da maioria das reações neurológicas ocorreu nos primeiros três meses de tratamento. Deve ter-se em consideração a interrupção, redução ou descontinuação da administração de VITRAKVI dependendo da gravidade e persistência destes sintomas (ver secção 4.2).

Aumentos das transaminases

Foi notificado um aumento da ALT e da AST em doentes medicados com larotrectinib (ver secção 4.8). A maioria dos aumentos da ALT e AST ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento. A função hepática, incluindo avaliações da ALT e da AST, deve ser monitorizada, antes da primeira dose e mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, depois periodicamente durante o tratamento, com testes mais frequentes em doentes que desenvolvam aumentos das transaminases. Interromper ou descontinuar permanentemente VITRAKVI em função da gravidade. No caso de interrupção, modificar a dose de VITRAKVI quando este for reiniciado (ver secção 4.2).

Coadministração com indutores do CYP3A4/P-gp

Evitar a coadministração de indutores potentes ou moderados do CYP3A4/P-gp com VITRAKVI devido a um risco de diminuição de exposição (ver secção 4.5).

Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto estiverem a tomar VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após terem parado o tratamento (ver secções 4.5 e 4.6).

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final (ver secção 4.6).

Informações importantes sobre alguns componentes

Benzoato de sódio: este medicamento contém 2 mg por 1 ml.

Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros agentes sobre o larotrectinib

Efeito dos inibidores do CYP3A, P-gp e BCRP sobre o larotrectinib

O larotrectinib é um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A, da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP - *breast cancer resistance protein*). A coadministração de VITRAKVI com inibidores potentes dos CYP3A e com inibidores da P-gp e da BCRP (p. ex., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol ou toranja) pode aumentar as concentrações plasmáticas do larotrectinib (ver secção 4.2).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 200 mg de itraconazol (um inibidor potente do CYP3A e inibidor da P-gp e da BCRP), uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib 2,8 e 4,3 vezes, respetivamente.

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com uma dose única de 600 mg de rifampicina (um inibidor da P-gp e da BCRP) aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinib 1,8 e 1,7 vezes, respetivamente.

Efeito dos indutores do CYP3A e da P-gp sobre o larotrectinib

A coadministração de VITRAKVI com indutores potentes ou moderados do CYP3A e da P-gp (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou hipericão) pode diminuir as concentrações plasmáticas do larotrectinib e deve ser evitada (ver secção 4.4).

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de VITRAKVI com 600 mg de rifampicina (um indutor potente do CYP3A e da P-gp), uma vez por dia durante 11 dias, diminuiu a C_{max} e a AUC do larotrectinib em 71% e 81%, respetivamente. Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito de um indutor moderado, mas espera-se uma diminuição na exposição ao larotrectinib.

Efeitos do larotrectinib sobre outros agentes

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP3A

Os dados clínicos obtidos em indivíduos adultos saudáveis indicam que a coadministração de VITRAKVI (100 mg duas vezes por dia durante 10 dias) aumentou a C_{max} e a AUC do midazolam oral 1,7 vezes em comparação com o midazolam isolado, sugerindo que o larotrectinib é um inibidor fraco do CYP3A.

Há que tomar precauções com a utilização concomitante de substratos do CYP3A com um intervalo terapêutico estreito (p. ex., alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus ou tacrolímus) em doentes medicados com VITRAKVI. Se for necessária a utilização concomitante destes substratos do CYP3A com intervalos terapêuticos estreitos em doentes medicados com VITRAKVI, poderão ser necessárias reduções da dose dos substratos do CYP3A devido a reações adversas.

Efeito do larotrectinib sobre substratos do CYP2B6

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib induz o CYP2B6. A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2B6 (p. ex., bupropiona, efavirenz) pode diminuir a sua exposição.

Efeito do larotrectinib sobre outros substratos transportadores

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um inibidor da OATP1B1. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com substratos da OATP1B1. Por isso, não se pode excluir a possibilidade da coadministração de larotrectinib com substratos da OATP1B1 (ex.: valsartan, estatinas) aumentar a sua exposição.

Efeito do larotrectinib em substratos de enzimas reguladas por PXR

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib é um indutor fraco de enzimas reguladas por PXR (por exemplo, a família do CYP2C e UGT). A coadministração de larotrectinib com substratos do CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19 (por exemplo, repaglinida, varfarina, tolbutamida ou omeprazol) pode diminuir a sua exposição.

Contraceptivos hormonais

Atualmente desconhece-se se o larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica. Por este motivo, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Com base no mecanismo de ação, não é possível excluir lesão fetal quando se administra larotrectinib a uma mulher grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem efetuar um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com VITRAKVI.

Deve aconselhar-se as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final. Como é atualmente desconhecido se larotrectinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira.

Os homens com potencial reprodutivo com uma parceira não grávida com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e durante, pelo menos, um mês após a dose final.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de larotrectinib em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de VITRAKVI durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o larotrectinib/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com VITRAKVI e durante 3 dias após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito do larotrectinib na fertilidade. Não se observaram efeitos relevantes na fertilidade em estudos de toxicidade de dose repetida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

VITRAKVI tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas tonturas e fadiga em doentes medicados com larotrectinib, principalmente de Grau 1 e 2 durante os primeiros 3 meses de tratamento. Isto pode ter efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante este período de tempo. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas, até que estejam razoavelmente seguros de que a terapêutica com VITRAKVI não os afeta adversamente (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de VITRAKVI por ordem de frequência decrescente foram aumento da ALT (31%), aumento da AST (29%), vômitos (29%), obstipação (28%), fadiga (26%), náuseas (25%), anemia (24%), tonturas (23%), e mialgia (20%).

A maioria das reações adversas foi de Grau 1 ou 2. O Grau 4 foi o grau mais elevado notificado para as reações adversas diminuição da contagem de neutrófilos (2%), aumento da ALT (1%), aumento da AST, diminuição da contagem de leucócitos e aumento da fosfatase alcalina (cada em $< 1\%$). O grau mais elevado notificado para as reações adversas anemia, aumento de peso, fadiga, tonturas, parestesia, fraqueza muscular, náuseas, mialgia, perturbação da marcha e vômitos foi o Grau 3. Todas as reações adversas de Grau 3 notificadas ocorreram em menos de 5% dos doentes, com exceção da anemia (7%).

A descontinuação permanente de VITRAKVI devido a reações adversas emergentes do tratamento ocorreu em 2% dos doentes (um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, diminuição da contagem de neutrófilos). A maioria das reações adversas que levaram a uma redução da dose ocorreu nos primeiros três meses de tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de VITRAKVI foi avaliada em 248 doentes com cancro positivo com fusão do TRK num de três ensaios clínicos em curso, Estudos 1, 2 (“NAVIGATE”), e 3 (“SCOUT”). As características da população de segurança foram compostas por doentes com uma idade mediana de 32,5 anos (intervalo: 0,1, 84) sendo 39% dos doentes, doentes pediátricos. A mediana do tempo de tratamento para a população de segurança global (n=248) foi de 12,5 meses (intervalo: 0,03, 57,5).

As reações adversas ao medicamento notificadas em doentes (n=248) tratados com VITRAKVI são apresentadas no Quadro 2 e no Quadro 3.

As reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos.

As classes de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (população de segurança global, n=248)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Todos os graus	Graus 3 e 4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	
	Frequentes		Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) ^a
	Pouco frequentes		Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas	
	Frequentes	Perturbação da marcha Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	
	Frequentes	Disgeusia ^b	Vómitos
	Pouco frequentes		Náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia	
	Frequentes	Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	
	Frequentes		Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	
	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) ^a Aumento da aspartato aminotransferase (AST) ^a Aumento de peso (Aumento de peso anormal)
	Pouco frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea

^a Foram notificadas reações de Grau 4

^b A RAM disgeusia inclui os termos preferidos “disgeusia” e “perturbação do paladar”

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes pediátricos com cancro positivo com fusão do TRK tratados com a dose recomendada de VITRAKVI (n=98); todos os Graus

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Bebés e crianças que iniciam a marcha (n=35)^a	Crianças (n=45)^b	Adolescentes (n=18)^c	Doentes pediátricos (n=98)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)	Anemia Diminuição da contagem de neutrófilos (Neutropenia) Diminuição da contagem de leucócitos (Leucopenia)
	Frequentes			Anemia	
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes			Tonturas	
	Frequentes	Tonturas	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha	Parestesia	Tonturas Parestesia Perturbação da marcha
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Obstipação Vómitos
	Frequentes		Disgeusia	Obstipação	Disgeusia
Afeções músculo-queléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular	Mialgia Fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	Fadiga	Fadiga	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Aumento de peso (Aumento de peso anormal)	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento de peso (Aumento de peso anormal) Aumento da fosfatase alcalina sanguínea
	Frequentes		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea		

- ^a Bebés/crianças a iniciar marcha (28 dias a 23 meses): notificadas quatro reações de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia) de Grau 4 e aumento de fosfate alcalina sanguínea. Reações de Grau 3 incluindo sete casos de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia), três casos de anemia, três casos de aumento de peso (aumento de peso anormal) e um caso cada de aumento da ALT e vômitos.
- ^b Crianças (2 a 11 anos de idade): notificada uma diminuição da contagem de leucócitos de Grau 4. Foram notificados seis casos de Grau 3 de diminuição da contagem de neutrófilos (neutropenia), dois casos de anemia e um caso cada de aumento da ALT, aumento da AST, perturbação da marcha, vômitos, parestesia e mialgia.
- ^c Adolescentes (12 a <18 anos de idade): não foram notificadas reações de Grau 3 e 4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações neurológicas

Na base de dados de segurança global (n=248), a reação adversa neurológica de grau máximo observada foi de Grau 3, que se observou em cinco (3%) doentes e incluiu tonturas (dois doentes, 1%), parestesia (três doentes, 1%) e perturbação da marcha (um doente, <1%). A incidência global foi de 23% para as tonturas, 7% para a parestesia e 4% para perturbação da marcha. As reações neurológicas que levaram a uma alteração da dose incluíram tonturas (1%) e parestesia (1%). Um doente descontinuou o tratamento permanentemente devido a perturbação da marcha de Grau 3. Em todos os casos exceto um, os doentes com evidência de atividade antitumoral que necessitaram de redução da dose, puderam continuar a administração numa dose e/ou esquema reduzidos (ver secção 4.4).

Aumentos das transaminases

Na base de dados de segurança global (n=248), o aumento de transaminases de grau máximo observado consistiu num aumento da ALT de Grau 4 em 3 doentes (1%) e aumento da AST em 2 doente (1%). Aumentos da ALT e AST de Grau 3, em 11 (4%) e 10 (4%) doentes, respetivamente. A maioria dos aumentos de Grau 3 foi transitória, aparecendo nos primeiros três meses de tratamento e resolvendo-se para o Grau 1 nos meses 3-4. Observaram-se aumentos da ALT e AST de Grau 2, em 18 (7%) e em 20 (8%) doentes, respetivamente e os aumentos da ALT e AST de Grau 1 foram observados em 122 (49%) e 115 (46%) doentes, respetivamente.

Os aumentos da ALT e AST que levaram a alterações da dose ocorreram, respetivamente, em 13 (5%) e em 12 (5%) doentes (ver secção 4.4). Nenhum doente descontinuou permanentemente o tratamento devido a aumentos da ALT e da AST de Graus 3-4.

Informações adicionais sobre populações especiais

Doentes pediátricos

Dos 248 doentes tratados com VITRAKVI, 98 (40%) doentes tinham entre 28 dias e 18 anos de idade. Destes 98 doentes, 36% tinham 28 dias a < 2 anos de idade (n=35), 46% tinham 2 anos a < 12 anos de idade (n=45) e 18% tinham 12 anos a < 18 anos de idade (n=18). O perfil de segurança da população pediátrica (< 18 anos) foi consistente nos tipos de reações adversas notificadas com as que foram observadas na população adulta. A maioria das reações adversas teve uma gravidade de Grau 1 ou 2 (ver Quadro 3), e estas resolveram-se sem alteração da dose ou descontinuação de VITRAKVI. As reações adversas de vômitos (48% *versus* 16% em adultos), diminuição da contagem de leucócitos (17% *versus* 9% em adultos), diminuição da contagem de neutrófilos (31% *versus* 6% em adultos) e aumento da fosfatase alcalina sanguínea (13% *versus* 5% em adultos) foram mais frequentes em doentes pediátricos em comparação com os adultos.

Idosos

Dos 248 doentes da população de segurança global que receberam VITRAKVI, 40 (16%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 11 (4%) doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. O perfil de segurança em doentes idosos (\geq 65 anos) é consistente com o que é observado em doentes mais novos. A reação adversa tonturas (48% *versus* 35% em todos os adultos), anemia (38% *versus* 24% em todos os adultos), fraqueza muscular (23% *versus* 12% em todos os adultos) e perturbação da marcha (10% *versus* 5% em todos os adultos) foram mais frequentes em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Existe uma experiência limitada de sobredosagem com VITRAKVI. Os sintomas da sobredosagem não foram estabelecidos. No caso de sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e instituir tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, Código ATC: L01EX12.

Mecanismo de ação

O larotrectinib é um inibidor seletivo do recetor da tropomiosina cinase (TRK), competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi concebido numa base racional para evitar a atividade com cinases não alvo. O alvo do larotrectinib é a família de proteínas do TRK, incluindo TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas respetivamente pelos genes do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*. Num vasto painel de ensaios de enzimas purificadas, o larotrectinib inibiu as TRKA, TRKB e TRKC com valores de CI_{50} entre 5-11 nM. A outra única atividade com cinases ocorreu em concentrações 100 vezes mais elevadas. Em modelos tumorais *in vitro* e *in vivo*, o larotrectinib demonstrou atividade antitumoral em células com ativação constitutiva das proteínas do TRK resultantes de fusões de gene, deleção de um domínio regulatório das proteínas, ou em células com sobre-expressão das proteínas do TRK.

Os acontecimentos de fusão de genes em fase que resultam de rearranjos cromossómicos dos genes humanos do *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3* levam à formação de proteínas de fusão de TRK oncogénicas. Estas proteínas inovadoras oncogénicas quiméricas resultantes são expressas de forma aberrante, induzindo a atividade de cinases constitutivas e ativando, subsequentemente, as vias de sinalização celular a jusante envolvidas na proliferação e sobrevivência das células, o que leva ao cancro positivo resultante da fusão do TRK.

Observaram-se mutações da resistência adquirida após a progressão nos inibidores do TRK. O larotrectinib apresentou uma atividade mínima em linhas celulares com mutações pontuais do domínio da TRKA cinase, incluindo a mutação da resistência adquirida clinicamente identificada, G595R. As mutações pontuais no domínio da TRKC cinase com resistência adquirida clinicamente identificada ao larotrectinib incluem G623R, G696A e F617L.

As causas moleculares da resistência primária ao larotrectinib não são conhecidas. Por este motivo, não se sabe se a presença de um fator oncogénico concomitante, em adição a uma fusão do gene *NTRK*, afeta a eficácia da inibição da TRK. O impacto medido de quaisquer alterações genómicas concomitantes na eficácia do larotrectinib é apresentado abaixo (ver eficácia clínica).

Efeito farmacodinâmico

Eletrofisiologia cardíaca

Em 36 indivíduos adultos saudáveis que receberam doses únicas que variaram entre 100 mg e 900 mg, VITRAKVI não prolongou o intervalo QT numa extensão clinicamente relevante.

A dose de 200 mg corresponde a uma exposição máxima (C_{max}) semelhante à observada com larotrectinib 100 mg duas vezes por dia no estado de equilíbrio estacionário. Observou-se um encurtamento do QTcF com a administração de VITRAKVI, com um efeito médio máximo observado entre 3 e 24 horas após a C_{max} , com uma diminuição da média geométrica do QTcF desde o início do estudo de -13,2 ms (intervalo -10 a -15,6 ms). A relevância clínica deste resultado não foi estabelecida.

Eficácia clínica

Visão geral dos estudos

A eficácia e segurança de VITRAKVI foram estudadas em três estudos clínicos, multicêntricos, de braço único, abertos, em doentes oncológicos adultos e pediátricos (Quadro 4). Os estudos ainda estão a decorrer.

Permitiu-se que os doentes, com e sem fusão documentada dos genes do *NTRK*, participassem no Estudo 1 e no Estudo 3 (“SCOUT”). Os doentes admitidos no Estudo 2 (“NAVIGATE”) tinham de ter um cancro positivo com fusão do TRK. O conjunto da análise primária agrupada da eficácia inclui 192 doentes com cancro positivo com fusão do TRK, admitidos nos três estudos, que tinham doença mensurável avaliada pelos critérios RECIST v1.1, um tumor primário não do SNC e que tinham recebido pelo menos uma dose de larotrectinib à data de julho de 2020. Era necessário que estes doentes tivessem recebido uma terapêutica padrão anterior, apropriada para o seu tipo de tumor e estadio da doença, ou que, na opinião do investigador, tivessem tido de ser submetidos a cirurgia radical (como amputação do membro, ressecção facial ou procedimento que causasse paralisia), ou que não tinham qualquer probabilidade de tolerar ou de obter um benefício clinicamente significativo com as terapêuticas disponíveis de padrão de cuidados no estadio avançado da doença. As medições dos resultados principais da eficácia consistiram na taxa de resposta global (ORR) e na duração da resposta (DOR), determinadas por um comité de revisão independente sob ocultação (*blinded independent review committee* - BIRC).

Além disso, 33 doentes com tumores primários do SNC e com doença mensurável no início foram tratados no Estudo 2 (“NAVIGATE”) e no Estudo 3 (“SCOUT”). Trinta e dois dos 33 doentes com tumores primários do SNC tinham recebido tratamento anterior para o cancro (cirurgia, radioterapia e/ou terapêutica sistémica anterior). As respostas tumorais foram avaliadas pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1.

A identificação de fusões dos genes do *NTRK* baseou-se em métodos de testes moleculares: de sequenciação de nova geração (NGS) utilizados em 196 doentes, reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizada em 12 doentes, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) utilizada em 14 doentes e Nanostring, sequenciação Sanger e Microarray do cromossoma, em cada 1 doente.

Quadro 4: Estudos clínicos que contribuíram para as análises da eficácia em tumores sólidos e em tumores primários do SNC

Nome do estudo, desenho e população de doentes	Dose e formulação	Tipos de tumores incluídos na análise de eficácia	n
<p>Estudo 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a fase de expansão requeria tumores com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> Doentes adultos (≥ 18 anos) com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	Doses até 200 mg uma ou duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=4) Glândula salivar (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcoma dos tecidos moles (n=2) CPNPC (n=1) ^{b, c} Cancro primário desconhecido (n=1)	13
<p>Estudo 2 “NAVIGATE” NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 2, multinacional, aberto, de tumores “em cesto” Doentes adultos e pediátricos com ≥ 12 anos de idade, com tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i> 	100 mg duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Tiroide (n=24) ^b Sarcoma dos tecidos moles (n=20) Glândula salivar (n=19) CPNPC (n=11) ^{b, c} SNC primário (n=9) Colorretal (n=8) Melanoma (n=6) Mama, secretor (n=4) Mama não secretor (n=3) GIST (n=2) ^a Vias biliares (n=2) Pâncreas (n=2) CPCP (n=1) ^{b, d} Apêndice (n=1) Osteossarcoma (n=1) Hepático ^e (n=1) Próstata (n=1) Cérvix (n=1)	111 8
<p>Estudo 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de Fase 1/2, multinacional, aberto, de aumento progressivo da dose e de expansão; a coorte de expansão da Fase 2 requeria tumores sólidos em estado avançado com uma fusão dos genes do <i>NTRK</i>, incluindo o fibrossarcoma infantil localmente avançado Doentes pediátricos com ≥ 1 mês a 21 anos de idade com cancro em estado avançado ou com tumores primários do SNC 	Doses até 100 mg/m ² duas vezes por dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/ml)	Fibrossarcoma infantil (n=40) Sarcoma dos tecidos moles (n=26) SNC primário (n=24) Nefroma mesoblástico congénito (n=2) Osteossarcoma (n=1) Melanoma (n=1)	94
Número total de doentes (n) [*]			225

* consiste em 192 doentes com avaliação da resposta tumoral efetuada por uma IRC e em 33 doentes com tumores primários do SNC (incluindo astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronais, tumores neuronais e neuronais-gliais mistos e tumor neuroectodérmico primitivo, não especificado) com avaliação da resposta tumoral efetuada pelo investigador

^a GIST: tumor do estroma gastrointestinal

^b Metástases cerebrais observadas em 7 doentes com CPNPC, 4 doentes com tumor da tiroide, 2 doentes com melanoma, 1 doente com CPCP e 1 doente com cancro da mama (não secretor)

^c CPNPC: cancro do pulmão de não pequenas células

^d CPCP: cancro do pulmão de células pequenas

^e carcinoma hepatocelular

As características iniciais dos 192 doentes agrupados com tumores sólidos com uma fusão dos genes do *NTRK* foram as seguintes: idade mediana de 38 anos (intervalo: 0,1-84 anos); 37% com < 18 anos de idade e 64% com ≥ 18 anos de idade; 72% de raça branca e 51% do sexo masculino; e um estado de desempenho (PS) segundo o ECOG de 0-1 (87%), 2 (11%) ou 3 (2%). Noventa e dois por cento dos doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Destes, 73% tinham recebido terapêutica sistémica anterior com uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico. Vinte e sete por cento de todos os doentes não receberam terapêutica sistémica anterior. Dos referidos 192 doentes, os tipos mais frequentes de tumores representados foram sarcoma dos tecidos moles (25%), fibrossarcoma infantil (21%), cancro da tiroide (15%), tumor das glândulas salivares (11%) e cancro do pulmão (8%).

As características iniciais dos 33 doentes com tumores primários do SNC com uma fusão dos genes do *NTRK* avaliadas pelo investigador foram as seguintes: idade mediana 9 anos (intervalo: 1,3-79 anos); 26 doentes com < 18 anos de idade e 7 doentes com ≥ 18 anos de idade; 24 doentes de raça branca e 17 doentes do sexo masculino; e um PS (estado de desempenho) segundo o ECOG de 0-1 (28 doentes) ou 2 (4 doentes). Trinta e dois (97%) doentes tinham recebido tratamento anterior para o cancro, definido como cirurgia, radioterapia ou terapêutica sistémica. Houve uma mediana de 1 regime anterior de tratamento sistémico recebido.

Resultados de eficácia

Os resultados agrupados da eficácia relativos à taxa de resposta global, duração da resposta e período de tempo até à primeira resposta, numa população de análise primária (n=192) e com adição pós-hoc de tumores primários do SNC (n=33) resultante numa população agrupada (n=225) estão apresentados no Quadro 5 e no Quadro 6.

Quadro 5: Resultados agrupados da eficácia em tumores sólidos incluindo e excluindo tumores primários do SNC

Parâmetro de eficácia	Análise em tumores sólidos excluindo tumores primários do SNC (n=192) ^a	Análise em tumores sólidos incluindo tumores primários do SNC (n=225) ^{a, b}
Taxa de resposta global (ORR) % (n) [IC 95%]	72% (139) [65; 79]	65% (147) [59; 72]
Resposta completa (CR)	23% (44)	21% (47)
Resposta patológica completa ^c	7% (13)	6% (13)
Resposta parcial (PR)	43% (82)	39% (87) ^d
Tempo até à primeira resposta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Duração da resposta (mediana, meses) [intervalo] % com uma duração ≥ 12 meses % com uma duração ≥ 24 meses	34,5 [1,6+; 58,5+] 79% 66%	34,5 [1,6+; 58,5+] 79% 66%

+ indica “em curso”

^a Análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST v1.1 para tumores sólidos exceto tumores primários do SNC (192 doentes).

^b Avaliação de investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1 para tumores primários do SNC (33 doentes).

^c Uma CR patológica era uma CR alcançada por doentes que foram tratados com larotrectinib e posteriormente submetidos a ressecção cirúrgica sem células tumorais viáveis e margens negativas na avaliação patológica pós-cirúrgica. A melhor resposta pré-cirúrgica para estes doentes foi uma CR patológica reclassificada após cirurgia de acordo com os critérios RECIST v.1.1.

^d Uma percentagem adicional de 1% (2 doentes com tumores primários do SNC) teve respostas parciais, aguardando confirmação.

Quadro 6: Taxa de resposta global e duração da resposta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Doentes (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	IC 95%	meses		Intervalo (meses)
				≥ 12	≥ 24	
Sarcoma dos tecidos moles	48	69%	54%; 81%	78%	63%	1,9+; 54,7+
Fibrossarcoma infantil	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1,6+; 38,5+
SNC primário	33	24%	11%; 42%	75%	NR	3,8+; 22,1+
Tiroide	28	64%	44%; 81%	94%	76%	2,8+; 39,2
Glândula salivar	22	86%	65%; 97%	89%	84%	7,4+; 58,5+
Pulmão	15	87%	60%; 98%	64%	64%	1,9; 45,1+
Cólon	8	38%	9%, 76%	67%	67%	5,6+; 27,3+
Melanoma	7	43%	10%; 82%	50%	NR	1,9+; 23,2+
Mama	7					
Secretor ^b	4	75%	19%; 99%	0%	0%	9,4+; 11,1+
Não secretor ^c	3	67%	9%; 99%	100%	NR	15,2+; 23,0+
Tumor do estroma gastrointestinal	4	100%	40%; 100%	75%	38%	9,5; 31,1+
Osteossarcoma	2	50%	1%; 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^d	2	0%	NA	NA	NA	NA
Pâncreas	2	0%	NA	NA	NA	NA
Nefroma mesoblástico congénito	2	100%	16%; 100%	100%	100%	6.4+, 24.2+
Cancro primário desconhecido	1	100%	3%; 100%	0%	0%	7,4
Apêndice	1	0%	NA	NA	NA	NA
Hepático ^d	1	0%	NA	NA	NA	NA
Próstata	1	0%	NA	NA	NA	NA
Cérvix	1	0%	NA	NA	NA	NA

DOR: Duração da resposta

NA: não aplicável devido ao pequeno número ou ausência de resposta

NR: não atingido

+ indica resposta em curso

^a avaliado por análise pelo comité de revisão independente de acordo com RECIST 1.1 para todos os tipos de carcinoma excepto doentes com tumores primários do SNC que foram avaliados pelo investigador utilizando os critérios RANO ou RECIST v1.1

^b 2 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^c 1 com resposta completa, 1 com resposta parcial

^d um doente que não foi avaliado

Devido à raridade do cancro positivo com fusão do TRK, foram estudados doentes com múltiplos tipos de tumor com um número limitado de doentes em alguns tipos de tumor, causando incerteza na taxa de resposta global (ORR) estimada por tipo de tumor. A ORR numa população total pode não refletir a resposta esperada num tipo de tumor específico.

Na subpopulação adulta (n=122), a ORR foi de 64%. Na subpopulação pediátrica (n=70), a ORR foi de 87%.

Em 198 doentes com ampla caracterização molecular antes do tratamento com larotrectinib, a ORR em 95 doentes que tiveram outras alterações genómicas, além da fusão do gene *NTRK*, foi de 55%, e a ORR foi de 70% em 103 doentes sem outras alterações genómicas.

Conjunto da análise primária agrupada

O conjunto da análise primária agrupada composto por 192 doentes, não incluiu tumores primários do SNC. O tempo mediano em tratamento antes da progressão da doença foi de 34,5 meses (intervalo: 1,6 a 58,5 meses) baseado no fecho dos dados de julho de 2020. Setenta e nove por cento dos doentes tinha recebido VITRAKVI durante 12 meses ou mais e 66% tinham recebido VITRAKVI durante 24 meses ou mais, permanecendo em seguimento na altura da análise.

Na altura da análise, a mediana da duração da resposta é de 34,5 meses (intervalo 1,6 + a 58,5 +), tendo 79% [IC 95%: 72, 86] de respostas estimadas tido a duração de 12 meses ou mais e 66% [IC 95%: 57, 73] das respostas uma duração de 24 meses ou mais. Oitenta e nove por cento (89%) [IC 95%: 85, 94] dos doentes tratados estavam vivos decorrido um ano após o início da terapêutica e 82% [IC 95%: 76, 88] após dois anos, tendo a mediana da sobrevida global ainda não sido atingida. A mediana da sobrevida sem progressão foi de 33,4 meses na altura da realização da análise, com uma taxa de sobrevida sem progressão de 67% [IC 95%: 60, 74] após 1 ano e de 57% [IC 95%: 49, 65] após 2 anos.

A alteração mediana no tamanho do tumor no conjunto da análise primária agrupada consistiu numa diminuição de 70%.

Doentes com tumores primários do SNC

Na altura do fecho de dados, dos 33 doentes com tumores primários do SNC, observou-se uma resposta confirmada em 8 doentes (24%), sendo que 3 dos 33 doentes (9%) tiveram uma resposta completa e 5 doentes (15%) uma resposta parcial. Noutros 2 doentes (6%), observou-se uma resposta parcial ainda não confirmada. Outros 20 doentes (61%) tiveram doença estável. Três doentes (9%) tiveram doença progressiva. Na altura do fecho de dados, o tempo de tratamento variava entre 1,2 e 31,3 meses e continuou em 18 de um total de 33 doentes, com um destes doentes a receber tratamento pós-progressão.

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com cancro aos quais se administrou VITRAKVI em cápsulas, foram atingidos níveis plasmáticos máximos (C_{max}) de larotrectinib, aproximadamente, 1 hora após a administração. A semivida ($t_{1/2}$) é de, aproximadamente, 3 horas e o estado de equilíbrio estacionário é atingido num período de 8 dias com uma acumulação sistémica de 1,6 vezes. Na dose recomendada de 100 mg, tomada duas vezes por dia, a média aritmética (\pm desvio padrão) da C_{max} e da AUC diária no estado de equilíbrio em adultos estacionário foram de 914 ± 445 ng/ml e de 5410 ± 3813 ng*h/ml, respetivamente. Os estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não é um substrato para o OATP1B1 ou para o OATP1B3.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes CYP.

Estudos *in vitro* indicam que o larotrectinib não inibe os transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes e que é improvável que afete a depuração dos substratos destes transportadores.

Absorção

VITRAKVI está disponível na forma de cápsula e numa formulação de solução oral.

A biodisponibilidade absoluta média do larotrectinib foi de 34% (intervalo: 32% a 37%) após uma dose oral única de 100 mg. Em indivíduos adultos saudáveis, a AUC do larotrectinib na formulação da solução oral foi semelhante à da cápsula, sendo a C_{max} 36% mais elevada com a formulação da solução oral.

A C_{max} do larotrectinib diminuiu, aproximadamente, 35% e não se verificou qualquer efeito na AUC em indivíduos saudáveis, aos quais se administrou VITRAKVI após uma refeição rica em gorduras e com alto teor calórico, em comparação com a C_{max} e a AUC após jejum durante a noite.

Efeito de agentes que aumentam o pH gástrico sobre o larotrectinib

O larotrectinib tem uma solubilidade que depende do pH. Estudos *in vitro* revelam que em volumes líquidos com relevância para o trato gastrointestinal (GI), o larotrectinib é completamente solúvel em todo o intervalo de pH do trato GI. Por conseguinte, é improvável que o larotrectinib seja afetado por agentes modificadores do pH.

Distribuição

O volume de distribuição médio do larotrectinib em indivíduos adultos saudáveis foi de 48 l após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg. A ligação do larotrectinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* correspondeu a, aproximadamente, 70% e foi independente da concentração do fármaco. A razão entre a concentração no sangue e a concentração no plasma foi de aproximadamente 0,9.

Biotransformação

O larotrectinib foi metabolizado predominantemente pelos CYP3A4/5 *in vitro*. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, o larotrectinib inalterado (19%) e um O-glucuronido, que se forma após a perda da fração molecular hidroxipirrolidina-ureia (26%), foram os principais componentes radioativos do fármaco em circulação.

Eliminação

A semivida do larotrectinib no plasma de doentes oncológicos aos quais se administraram 100 mg duas vezes por dia de VITRAKVI foi de, aproximadamente, 3 horas. A depuração média (CL) do larotrectinib foi de, aproximadamente, 34 l/h após a administração intravenosa de um micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de VITRAKVI.

Excreção

Após a administração oral de 100 mg de larotrectinib radiomarcado a indivíduos adultos saudáveis, 58% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 39% foi recuperada na urina e, quando se administrou uma dose do micromarcador IV juntamente com uma dose oral de 100 mg de larotrectinib, 35% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 53% foi recuperada na urina. A fração excretada como fármaco inalterado na urina foi de 29% após uma dose do micromarcador IV, indicando que a excreção renal direta representou 29% da depuração total.

Linearidade/não linearidade

A área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) do larotrectinib após uma dose única em indivíduos adultos saudáveis foram proporcionais à dose até 400 mg e ligeiramente mais do que proporcionais em doses de 600 a 900 mg.

Populações especiais

Doentes pediátricos

Com base em análises na farmacocinética da população, a exposição (C_{max} e AUC) em doentes pediátricos (1 mês a < 3 meses de idade) na dose recomendada de 100 mg/m² com um máximo de 100 mg duas vezes por dia foi 3 vezes superior à dos em adultos (≥ 18 anos de idade) que receberam a dose de 100 mg duas vezes por dia. Na dose recomendada, a C_{max} em doentes pediátricos (≥ 3 meses a < 12 anos de idade) foi superior à dos adultos, mas a AUC foi semelhante à dos adultos. Nos doentes pediátricos com mais de 12 anos de idade, é provável que a dose recomendada origine C_{max} e AUC semelhantes às observadas nos adultos.

Os dados que definem a exposição em crianças pequenas (1 mês a < 6 anos de idade) na dose recomendada são limitados (n=33).

Idosos

Os dados em idosos são limitados. Estão disponíveis dados farmacocinéticos apenas em 2 doentes com mais de 65 anos.

Doentes com compromisso hepático

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função hepática normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da AUC_{0-inf} do larotrectinib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave em 1,3; 2 e 3,2 vezes superior ao aumento em indivíduos com função hepática normal, respetivamente. Observou-se que a C_{max} aumentou ligeiramente em 1,1; 1,1 e 1,5 vezes, respetivamente.

Doentes com compromisso renal

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise e em indivíduos adultos saudáveis de controlo com função renal normal, com idades, índices de massa corporal e sexos correspondentes. Todos os indivíduos receberam uma dose única de 100 mg de larotrectinib. Observou-se um aumento da C_{max} e da AUC_{0-inf} do larotrectinib 1,25 e 1,46 vezes superior em indivíduos com compromisso renal em relação aos indivíduos com função renal normal, respetivamente.

Outras populações especiais

O sexo não pareceu influenciar a farmacocinética do larotrectinib num grau clinicamente significativo. Não existem dados suficientes para investigar a influência potencial da raça na exposição sistémica do larotrectinib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

A toxicidade sistémica foi avaliada em estudos com uma administração oral diária até 3 meses em ratos e macacos. Foram observadas lesões cutâneas limitantes da dose apenas em ratos, tendo sido as principais responsáveis pela mortalidade e morbilidade. Não se observaram lesões cutâneas em macacos.

Os sinais clínicos de toxicidade gastrointestinal foram limitantes da dose em macacos. Observou-se toxicidade grave (STD10) em ratos em doses que corresponderam a 1 a 2 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada. Não se observou toxicidade sistémica relevante em macacos em doses que corresponderam a > 10 vezes a AUC humana na dose clínica recomendada.

Embriotoxicidade / Teratogenicidade

O larotrectinib não foi teratogénico nem embriotóxico quando administrado diariamente durante o período de organogénese a ratos e coelhos gestantes em doses maternotóxicas, isto é, correspondendo a 32 vezes (ratos) e a 16 vezes (coelhos) a AUC humana na dose clínica recomendada. O larotrectinib atravessa a placenta nas duas espécies.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade com o larotrectinib. Em estudos de toxicidade de 3 meses, o larotrectinib não teve nenhum efeito histológico nos órgãos reprodutores masculinos em ratos e em macacos com as doses mais elevadas testadas, que corresponderam a, aproximadamente, 7 vezes (ratos macho) e 10 vezes (macacos macho) a AUC humana na dose clínica recomendada. Além disso, o larotrectinib não teve nenhum efeito na espermatogénese em ratos.

Num estudo de doses repetidas de 1 mês no rato, observaram-se menos corpos amarelos, uma maior incidência de anestro e uma diminuição do peso do útero, com atrofia uterina, e estes efeitos foram reversíveis. Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores femininos nos estudos de toxicidade de 3 meses em ratos e em macacos em doses que corresponderam a, aproximadamente, 3 vezes (ratos fêmea) e 17 vezes (macacos fêmea), a AUC humana na dose clínica recomendada.

O larotrectinib foi administrado a ratos jovens desde o dia pós-natal (DPN) 7 até ao dia 70. Observou-se mortalidade pré-desmame (antes do DPN 21) com o nível posológico elevado correspondente a 2,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. Observaram-se efeitos sobre o crescimento e o sistema nervoso 0,5 a 4 vezes a AUC na dose recomendada. O aumento do peso corporal foi reduzido em crias fêmea e macho pré-desmame, com um aumento pós-desmame em crias fêmea no final da exposição, enquanto se observou uma redução do aumento do peso corporal em crias macho também no pós-desmame sem recuperação. A redução do crescimento dos machos foi associada a um atraso na puberdade. Os efeitos no sistema nervoso (ou seja, alteração da funcionalidade dos membros posteriores e, provavelmente, aumento do fecho das pálpebras) demonstraram uma recuperação parcial. Também foi notificada uma redução da taxa de gravidez no nível posológico elevado, apesar do acasalamento normal.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o larotrectinib.

O larotrectinib não foi mutagénico em ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) e em ensaios de mutagénese mamífera *in vitro*. O larotrectinib foi negativo no teste de micronúcleos do ratinho *in vivo* com a dose máxima tolerada de 500 mg/kg.

Farmacologia da segurança

A farmacologia de segurança do larotrectinib foi avaliada em vários estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliaram os efeitos a nível dos sistemas CV, SNC, respiratório e GI em diversas espécies. O larotrectinib não teve nenhum efeito adverso nos parâmetros hemodinâmicos e nos intervalos eletrocardiográficos em macacos submetidos a telemetria, com exposições (C_{max}) aproximadamente 6 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib não causou alterações neurocomportamentais em animais adultos (rato, ratinho e macaco *cynomolgus*) com exposições (C_{max}) pelo menos 7 vezes mais elevadas do que a exposição humana. O larotrectinib não teve nenhum efeito na função respiratória no rato, com exposições (C_{max}) pelo menos 8 vezes as exposições terapêuticas humanas. O larotrectinib acelerou o trânsito intestinal e aumentou a secreção e acidez gástricas no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água purificada
Hidroxipropilbetadex
Sucralose (E 955)
Citrato de sódio (E 331)
Benzoato de sódio (E 211)
Aroma de morango
Ácido cítrico (E 330)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura: 10 dias.
Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar (tipo III) com um fecho com rosca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém dois frascos contendo cada um 50 ml de solução oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Seringa oral

- Utilize uma seringa oral adequada com marca CE e um adaptador do frasco (diâmetro de 28 mm), se aplicável.
 - Para volumes inferiores a 1 ml utilize uma seringa oral de 1 ml com uma graduação de 0,1 ml.
 - Para volumes de 1 ml e superior utilize uma seringa oral de 5 ml com uma graduação de 0,2 ml.
- Abra o frasco: prima a tampa de fecho do frasco e rode-a no sentido anti-horário.
- Introduza o adaptador do frasco no gargalo do frasco e assegure-se de que está bem fixo.
- Pegue na seringa oral e assegure-se de que o êmbolo está completamente premido. Coloque a seringa oral na abertura do adaptador. Vire o frasco de cima para baixo.
- Encha a seringa oral com uma pequena quantidade de solução puxando o êmbolo para baixo; em seguida, prima o êmbolo para cima para remover quaisquer bolhas.
- Prima o êmbolo até à marca de graduação que equivale à quantidade prescrita em ml.
- Vire o frasco para cima e remova a seringa oral do adaptador do frasco.
- Prima lentamente o êmbolo, dirigindo o líquido para o lado interior da bochecha a fim de permitir uma deglutição natural.
- Feche o frasco com a tampa de fecho de origem do frasco (deixando o adaptador colocado).

Sonda de alimentação nasogástrica

- Utilize uma sonda de alimentação nasogástrica adequada. O diâmetro externo da sonda de alimentação nasogástrica deve ser escolhido com base nas características do doente. O diâmetro típico da sonda, os comprimentos da sonda e os respetivos volumes de enchimento encontram-se indicados no Quadro 7.
- A alimentação deve ser interrompida e a sonda irrigada com, pelo menos, 10 ml de água. NOTA: Ver exceções relativamente aos recém-nascidos e doentes com restrição de fluídos no sub-ponto imediatamente abaixo.
- Deve utilizar-se uma seringa adequada para administrar VITRAKVI na sonda de alimentação nasogástrica. A sonda deve ser novamente irrigada com, pelo menos, 10 ml de água para assegurar que VITRAKVI é administrado e para limpar a sonda. Recém-nascidos e crianças com restrição de fluidos podem exigir um volume de irrigação mínimo de 0,5 ml a 1 ml ou a irrigação com ar para administrar VITRAKVI.
- Reinicie a alimentação.

Quadro 7: Dimensões recomendadas da sonda por grupo etário

Doente	Diâmetro da sonda para alimentação padrão	Diâmetro da sonda para alimentação de alta densidade	Comprimento da sonda (cm)	Volume de enchimento da sonda (ml)
Recém-nascidos	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Crianças	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adultos	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml solução oral

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2019

Data da última renovação: 18 de agosto de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Por forma a confirmar ainda a eficácia independente da histologia do larotrectinib e a investigar os mecanismos de resistência primários e secundários, o Titular da AIM deve submeter uma análise agrupada para o tamanho da amostra aumentado incluindo o relatório final do estudo LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 de junho de 2024
Por forma a investigar ainda a toxicidade a longo prazo e os efeitos do larotrectinib no desenvolvimento de doente pediátricos, com particular foco no neurodesenvolvimento incluindo a função cognitiva, o Titular da AIM deve submeter o relatório final do estudo LOXO-TRK-15003 (SCOUT) incluindo os dados de <i>follow-up</i> a 5 anos.	31 de março de 2027
Por forma a investigar ainda a dose apropriada recomendada em doentes pediátricos, o Titular da AIM deve submeter um modelo <i>PK pop</i> atualizado baseado numa amostragem PK adicional em doentes com idades entre 1 mês a 6 anos do estudo LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 de setembro de 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 25 mg cápsulas
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Engolir inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VITRAKVI 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 25 mg cápsulas
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir inteiro.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 100 mg cápsulas
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Engolir inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VITRAKVI 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 100 mg cápsulas
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir inteiro.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: sacarose, E 420, E 1520, E 218. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Utilizar num período de 30 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: sacarose, E 420, E 1520, E 218. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Utilizar num período de 30 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: E 211. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 x 50 ml, de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Utilizar num período de 10 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral
larotrectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: E 211. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
Utilizar num período de 10 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1385/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

VITRAKVI 25 mg cápsulas VITRAKVI 100 mg cápsulas larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se a pessoa que toma o medicamento o lesse. Se der este medicamento ao seu filho, queira substituir em todo o documento tudo o que se refere a “si” por “o seu filho”.

O que contém este folheto:

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI
3. Como tomar VITRAKVI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VITRAKVI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado

Para que é utilizado VITRAKVI

VITRAKVI contém a substância ativa larotrectinib.

É utilizado em adultos, adolescentes e crianças para tratar tumores sólidos (cancro) em várias partes do corpo que são causados por uma alteração no gene NTRK (recetor da tirosina cinase neurotrófico).

VITRAKVI é utilizado apenas quando

- estes cancros estão num estado avançado ou se disseminaram para outras partes do corpo, ou se existe a probabilidade de que uma cirurgia para remover o cancro cause complicações graves e
- não existem opções de tratamento satisfatórias.

Antes de lhe ser administrado VITRAKVI, o seu médico fará um teste para verificar se tem a alteração no gene NTRK.

Como atua VITRAKVI

Em doentes cujo cancro se deve a um gene alterado do NTRK, a alteração no gene faz com que o organismo produza uma proteína anormal chamada proteína de fusão do TRK, que pode conduzir a um crescimento de células descontrolado e cancro. VITRAKVI bloqueia a ação das proteínas de fusão do TRK, podendo assim retardar ou parar o crescimento do cancro. Também pode ajudar a diminuir o tamanho do cancro.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre como atua VITRAKVI ou a razão porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI

Não tome VITRAKVI se

- tem alergia ao larotrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Análises e controlos

VITRAKVI pode aumentar a quantidade das enzimas ALT e AST do fígado no seu sangue. O seu médico efetuará análises ao sangue antes e durante o tratamento para verificar o nível de ALT e AST e verificar como está a funcionar o seu fígado.

Outros medicamentos e VITRAKVI

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a maneira como VITRAKVI atua, ou VITRAKVI pode afetar a maneira como os outros medicamentos atuam. Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar infeções causadas por fungos ou bactérias chamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- um medicamento utilizado para tratar a síndrome de Cushing chamado cetoconazol
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH chamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina, efavirenz
- um medicamento utilizado para tratar a depressão chamado nefazodona
- medicamentos utilizados para tratar epilepsia chamados fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
- um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão chamado erva de S. João ou hipericão
- um medicamento utilizado para tratar a tuberculose chamado rifampicina
- um medicamento utilizado para o alívio da dor intensa chamado alfentanilo
- medicamentos utilizados para impedir a rejeição de órgãos após o transplante de um órgão chamados ciclosporina, sirolímus, tacrolímus
- um medicamento utilizado para tratar um ritmo anormal do coração chamado quinidina
- medicamentos utilizados para tratar enxaquecas chamados di-hidroergotamina, ergotamina
- um medicamento utilizado para tratar a dor prolongada chamado fentanilo
- um medicamento utilizado para controlar movimentos ou sons involuntários chamado pimozida
- um medicamento para o ajudar a parar de fumar chamado bupropiona
- medicamentos para reduzir os níveis de açúcar no sangue chamados repaglinida, tolbutamida
- um medicamento que previne os coágulos sanguíneos chamado varfarina
- um medicamento utilizado para reduzir a quantidade de ácido produzido no estômago chamado omeprazol
- um medicamento utilizado para ajudar a controlar a pressão sanguínea chamado valsartan
- um grupo de medicamentos utilizado para ajudar a diminuir o colesterol chamado estatinas
- medicamentos hormonais utilizados para contraceção, ver secção “contraceção – para homens e mulheres” abaixo.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

VITRAKVI com alimentos e bebidas

Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar VITRAKVI. Estes podem aumentar a quantidade de VITRAKVI no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar VITRAKVI durante a gravidez uma vez que o efeito do VITRAKVI no feto não é conhecido.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 3 dias após a última dose. Isto porque não se sabe se VITRAKVI passa para o leite materno.

Contraceção - para homens e mulheres

Deve evitar engravidar enquanto toma este medicamento.

Se houver a possibilidade de engravidar, o seu médico deverá fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e, pelo menos, durante um mês após a última dose se:

- houver a possibilidade de ficar grávida. Se utilizar contraceptivos hormonais, deve também utilizar um método barreira, tal como o preservativo.
- tiver relações sexuais com uma mulher com possibilidade de engravidar.

Pergunte ao seu médico qual o melhor método contraceptivo para si.

Condução de veículos, andar de bicicleta e utilização de máquinas

VITRAKVI pode causar tonturas ou cansaço. Se isto lhe acontecer, não conduza, não ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar VITRAKVI

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Adultos (a partir dos 18 anos)

- A dose recomendada de VITRAKVI é de 100 mg (1 cápsula de 100 mg ou 4 cápsulas de 25 mg), duas vezes por dia.
- O seu médico avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Crianças e adolescentes

- O médico do seu filho calculará a dose que é correta para ele com base na altura e no peso.
- A dose máxima recomendada é 100 mg (1 cápsula de 100 mg ou 4 cápsulas de 25 mg), duas vezes por dia.
- O médico do seu filho avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Está disponível uma solução oral de VITRAKVI para doentes que não conseguem engolir as cápsulas.

Como tomar este medicamento

- VITRAKVI pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Engula as cápsulas de VITRAKVI inteiras com um copo de água. Não abra, mastigue ou esmague a cápsula porque tem um sabor muito amargo.

Se tomar mais VITRAKVI do que deveria

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar VITRAKVI

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar ou se vomitar após tomar este medicamento. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar VITRAKVI

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar VITRAKVI durante o tempo que o seu médico lhe disser.

Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico lhe receitou, fale imediatamente com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve **contactar imediatamente o seu médico** se tiver qualquer um dos seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

- sensação de tonturas (efeito indesejável muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas), formiguento, dormência ou sensação de ardor nas suas mãos e nos pés, dificuldade em andar normalmente, (efeito indesejável frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas). Estes podem ser sintomas de **problemas do sistema nervoso**.

O seu médico pode decidir diminuir a dose ou interromper ou parar o tratamento.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- pode estar pálido e sentir o coração a bater, o que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos vermelhos (anemia)
- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia)
- sensação de mal estar (náuseas ou vómitos)
- prisão de ventre
- dor nos músculos (mialgia)
- sensação de cansaço (fadiga)
- aumento da quantidade de enzimas do fígado nas análises ao sangue
- aumento de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alteração do sabor (disgeusia)
- fraqueza muscular
- aumento da quantidade da “fosfatase alcalina” nas análises ao sangue (muito frequente em crianças).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VITRAKVI

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilize este medicamento se verificar que as cápsulas parecem estar danificadas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VITRAKVI

A substância ativa é o larotrectinib.

Cada cápsula de VITRAKVI de 25 mg contém 25 mg de larotrectinib (na forma de sulfato).

Cada cápsula de VITRAKVI de 100 mg contém 100 mg de larotrectinib (na forma de sulfato).

Os outros componentes são:

Invólucro da cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titânio (E 171)

Tinta de impressão:

- Goma-laca
- Laca de alumínio de indigotina (E 132)
- Dióxido de titânio (E 171)
- Propilenoglicol (E 1520)
- Dimeticone

Qual o aspeto de VITRAKVI e conteúdo da embalagem

- VITRAKVI 25 mg é apresentado na forma de uma cápsula de gelatina, opaca, branca, (18 mm de comprimento x 6 mm de largura), com impressão a azul da cruz da “BAYER” e de “25 mg” no corpo da cápsula
- VITRAKVI 100 mg é apresentado na forma de uma cápsula de gelatina, opaca, branca, (22 mm de comprimento x 7 mm de largura), com impressão a azul da cruz da “BAYER” e de “100 mg” no corpo da cápsula

Cada embalagem contém 1 frasco de plástico resistente à abertura por crianças contendo 56 cápsulas de gelatina.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi atribuído a este medicamento “aprovação condicional”. Isto significa que são esperadas mais evidências sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever nova informação sobre este medicamento, pelo menos, todos os anos e este RCM será atualizado conforme necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se a pessoa que toma o medicamento o lesse. Se der este medicamento ao seu filho, queira substituir em todo o documento tudo o que se refere a “si” por “o seu filho”.

O que contém este folheto:

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI
3. Como tomar VITRAKVI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VITRAKVI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado

Para que é utilizado VITRAKVI

VITRAKVI contém a substância ativa larotrectinib.

É utilizado em adultos, adolescentes e crianças para tratar tumores sólidos (cancro) em várias partes do corpo que são causados por uma alteração no gene NTRK (recetor da tirosina cinase neurotrófico).

VITRAKVI é utilizado apenas quando

- estes cancros estão num estado avançado ou se disseminaram para outras partes do corpo, ou se existe a probabilidade de que uma cirurgia para remover o cancro cause complicações graves e
- não existem opções de tratamento satisfatórias.

Antes de lhe ser administrado VITRAKVI, o seu médico fará um teste para verificar se tem a alteração no gene NTRK.

Como atua VITRAKVI

Em doentes cujo cancro se deve a um gene alterado do NTRK, a alteração no gene faz com que o organismo produza uma proteína anormal chamada proteína de fusão do TRK, que pode conduzir a um crescimento de células descontrolado e cancro. VITRAKVI bloqueia a ação das proteínas de fusão do TRK, podendo assim retardar ou parar o crescimento do cancro. Também pode ajudar a diminuir o tamanho do cancro.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre como atua VITRAKVI ou a razão porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI

Não tome VITRAKVI se

- tem alergia ao larotrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Análises e controlos

VITRAKVI pode aumentar a quantidade das enzimas ALT e AST do fígado no seu sangue. O seu médico efetuará análises ao sangue antes e durante o tratamento para verificar o nível de ALT e AST e verificar como está a funcionar o seu fígado.

Outros medicamentos e VITRAKVI

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a maneira como VITRAKVI atua, ou VITRAKVI pode afetar a maneira como os outros medicamentos atuam.

Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar infeções causadas por fungos ou bactérias chamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- um medicamento utilizado para tratar a síndrome de Cushing chamado cetoconazol
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH chamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina, efavirenz
- um medicamento utilizado para tratar a depressão chamado nefazodona
- medicamentos utilizados para tratar epilepsia chamados fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
- um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão chamado erva de S. João ou hipericão
- um medicamento utilizado para tratar a tuberculose chamado rifampicina
- um medicamento utilizado para o alívio da dor intensa chamado alfentanilo
- medicamentos utilizados para impedir a rejeição de órgãos após o transplante de um órgão chamados ciclosporina, sirolímus, tacrolímus
- um medicamento utilizado para tratar um ritmo anormal do coração chamado quinidina
- medicamentos utilizados para tratar enxaquecas chamados di-hidroergotamina, ergotamina
- um medicamento utilizado para tratar a dor prolongada chamado fentanilo
- um medicamento utilizado para controlar movimentos ou sons involuntários chamado pimozida
- um medicamento para o ajudar a parar de fumar chamado bupropiona
- medicamentos para reduzir os níveis de açúcar no sangue chamados repaglinida, tolbutamida
- um medicamento que previne os coágulos sanguíneos chamado varfarina
- um medicamento utilizado para reduzir a quantidade de ácido produzido no estômago chamado omeprazol
- um medicamento utilizado para ajudar a controlar a pressão sanguínea chamado valsartan
- um grupo de medicamentos utilizado para ajudar a diminuir o colesterol chamado estatinas
- medicamentos hormonais utilizados para contraceção, ver secção “contraceção – para homens e mulheres” abaixo.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

VITRAKVI com alimentos e bebidas

Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar VITRAKVI. Estes podem aumentar a quantidade de VITRAKVI no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar VITRAKVI durante a gravidez uma vez que o efeito do VITRAKVI no feto não é conhecido.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 3 dias após a última dose. Isto porque não se sabe se VITRAKVI passa para o leite materno.

Contraceção - para homens e mulheres

Deve evitar engravidar enquanto toma este medicamento.

Se houver a possibilidade de engravidar, o seu médico deverá fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e, pelo menos, durante um mês após a última dose se:

- houver a possibilidade de ficar grávida. Se utilizar contraceptivos hormonais, deve também utilizar um método barreira, tal como o preservativo.
- tiver relações sexuais com uma mulher com possibilidade de engravidar.

Pergunte ao seu médico qual o melhor método contraceptivo para si.

Condução de veículos, andar de bicicleta e utilização de máquinas

VITRAKVI pode causar tonturas ou cansaço. Se isto lhe acontecer, não conduza, não ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

VITRAKVI contém:

- **sacarose:** pode ser prejudicial para os dentes. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- 22 mg de **sorbitol** em 1 ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem ou que o seu filho tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de tomar ou o seu filho tomar ou receber este medicamento.
- menos do que 1 mmol (ou 23 mg) de **sódio** por 5 ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.
- 1,2 mg de **propilenoglicol** em 1 ml. Se o seu bebé tem menos de 4 semanas de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, especialmente se estão a ser dados ao seu bebé outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.
- **para-hidroxibenzoato:** este pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

3. Como tomar VITRAKVI

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Adultos (a partir dos 18 anos)

- A dose recomendada de VITRAKVI é de 100 mg (5 ml), duas vezes por dia.
- O seu médico avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Crianças e adolescentes

- O médico do seu filho calculará a dose que é correta para ele com base na altura e no peso.
- A dose máxima recomendada é de 100 mg (5 ml), duas vezes por dia.
- O médico do seu filho avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Como tomar este medicamento

- VITRAKVI pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar este medicamento.

- Para além deste medicamento, vai necessitar de um adaptador do frasco (diâmetro de 28 mm) e de uma seringa que possa ser utilizada para administrar medicamentos na boca. Utilize uma seringa de 1 ml com marcação de 0,1 ml para doses inferiores a 1 ml. Utilize uma seringa de 5 ml com marcação de 0,2 ml para doses de 1 ml ou mais.
 - Prima a tampa de fecho do frasco e rode-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio para abrir o frasco.
 - Introduza o adaptador do frasco no gargalo do frasco e assegure-se de que está bem fixo.
 - Empurre o êmbolo introduzindo-o completamente na seringa e, em seguida, coloque a seringa na abertura do adaptador. Vire o frasco de cima para baixo.
 - Encha a seringa com uma pequena quantidade de solução puxando o êmbolo para baixo; em seguida, prima o êmbolo para cima para remover quaisquer bolhas grandes que estejam na seringa.
 - Prima o êmbolo até à marca de graduação que equivale à quantidade prescrita em ml pelo seu médico.
 - Vire o frasco para cima e retire a seringa do adaptador.
 - Ponha a seringa na boca, apontando para o lado interior da bochecha isto ajudará a engolir o medicamento naturalmente. Prima lentamente o êmbolo.
 - Coloque a tampa de fecho do frasco e aperte bem - deixe o adaptador no frasco.

Se necessário, VITRAKVI pode ser administrado através de uma sonda de alimentação nasogástrica. Para saber os detalhes sobre como o fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se tomar mais VITRAKVI do que deveria

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar VITRAKVI

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar ou se vomitar após tomar este medicamento.

Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar VITRAKVI

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar VITRAKVI durante o tempo que o seu médico lhe disser.

Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico lhe receitou, fale imediatamente com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve **contactar imediatamente o seu médico** se tiver qualquer um dos seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

- sensação de tonturas (efeito indesejável muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas), formigueiro, dormência ou sensação de ardor nas suas mãos e nos pés, dificuldade em andar normalmente, (efeito indesejável frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas). Estes podem ser sintomas de **problemas do sistema nervoso**.

O seu médico pode decidir diminuir a dose ou interromper ou parar o tratamento.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- pode estar pálido e sentir o coração a bater, o que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos vermelhos (anemia)
- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia)
- sensação de mal estar (náuseas ou vômitos)
- prisão de ventre
- dor nos músculos (mialgia)
- sensação de cansaço (fadiga)
- aumento da quantidade de enzimas do fígado nas análises ao sangue
- aumento de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alteração do sabor (disgeusia)
- fraqueza muscular
- aumento da quantidade da “fosfatase alcalina” nas análises ao sangue (muito frequente em crianças).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VITRAKVI

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Não congelar.
- Assim que o frasco for aberto, tem de utilizar o medicamento num período máximo de 30 dias após a abertura.
- Não tome o medicamento se o frasco ou a tampa de fecho do frasco parecerem estar danificados ou se parecer que houve um derrame de líquido.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VITRAKVI

A substância ativa é o larotrectinib.

Cada ml de solução oral contém 20 mg de larotrectinib (na forma de sulfato).

Os outros componentes são:

- Água purificada
- Sacarose
- Hidroxipropilbetadex
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Citrato de sódio (E 331)
- Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (E 339)
- Ácido cítrico (E 330)

- Propilenoglicol (E 1520)
- Sorbato de potássio (E 202)
- Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
- Aroma a citrinos
- Aromatizante natural

Veja “VITRAKVI contém” na secção 2 para mais informações.

Qual o aspeto de VITRAKVI e conteúdo da embalagem

VITRAKVI é uma solução oral límpida, amarelo alaranjado.

Cada embalagem contém 1 frasco de vidro resistente à abertura por crianças contendo 100 ml de solução oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Este folheto foi revisto pela última vez em 11/2021

Foi atribuído a este medicamento “aprovação condicional”. Isto significa que são esperadas mais evidências sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever nova informação sobre este medicamento, pelo menos, todos os anos e este RCM será atualizado conforme necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

VITRAKVI 20 mg/ml solução oral larotrectinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se a pessoa que toma o medicamento o lesse. Se der este medicamento ao seu filho, queira substituir em todo o documento tudo o que se refere a “si” por “o seu filho”.

O que contém este folheto:

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI
3. Como tomar VITRAKVI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar VITRAKVI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VITRAKVI e para que é utilizado

Para que é utilizado VITRAKVI

VITRAKVI contém a substância ativa larotrectinib.

É utilizado em adultos, adolescentes e crianças para tratar tumores sólidos (cancro) em várias partes do corpo que são causados por uma alteração no gene NTRK (recetor da tirosina cinase neurotrófico).

VITRAKVI é utilizado apenas quando

- estes cancros estão num estado avançado ou se disseminaram para outras partes do corpo, ou se existe a probabilidade de que uma cirurgia para remover o cancro cause complicações graves e
- não existem opções de tratamento satisfatórias.

Antes de lhe ser administrado VITRAKVI, o seu médico fará um teste para verificar se tem a alteração no gene NTRK.

Como atua VITRAKVI

Em doentes cujo cancro se deve a um gene alterado do NTRK, a alteração no gene faz com que o organismo produza uma proteína anormal chamada proteína de fusão do TRK, que pode conduzir a um crescimento de células descontrolado e cancro. VITRAKVI bloqueia a ação das proteínas de fusão do TRK, podendo assim retardar ou parar o crescimento do cancro. Também pode ajudar a diminuir o tamanho do cancro.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre como atua VITRAKVI ou a razão porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar VITRAKVI

Não tome VITRAKVI se

- tem alergia ao larotrectinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Análises e controlos

VITRAKVI pode aumentar a quantidade das enzimas ALT e AST do fígado no seu sangue. O seu médico efetuará análises ao sangue antes e durante o tratamento para verificar o nível de ALT e AST e verificar como está a funcionar o seu fígado.

Outros medicamentos e VITRAKVI

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a maneira como VITRAKVI atua, ou VITRAKVI pode afetar a maneira como os outros medicamentos atuam.

Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar infeções causadas por fungos ou bactérias chamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- um medicamento utilizado para tratar a síndrome de Cushing chamado cetoconazol
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH chamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina, efavirenz
- um medicamento utilizado para tratar a depressão chamado nefazodona
- medicamentos utilizados para tratar epilepsia chamados fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
- um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão chamado erva de S. João ou hipericão
- um medicamento utilizado para tratar a tuberculose chamado rifampicina
- um medicamento utilizado para o alívio da dor intensa chamado alfentanilo
- medicamentos utilizados para impedir a rejeição de órgãos após o transplante de um órgão chamados ciclosporina, sirolímus, tacrolímus
- um medicamento utilizado para tratar um ritmo anormal do coração chamado quinidina
- medicamentos utilizados para tratar enxaquecas chamados di-hidroergotamina, ergotamina
- um medicamento utilizado para tratar a dor prolongada chamado fentanilo
- um medicamento utilizado para controlar movimentos ou sons involuntários chamado pimozida
- um medicamento para o ajudar a parar de fumar chamado bupropiona
- medicamentos para reduzir os níveis de açúcar no sangue chamados repaglinida, tolbutamida
- um medicamento que previne os coágulos sanguíneos chamado varfarina
- um medicamento utilizado para reduzir a quantidade de ácido produzido no estômago chamado omeprazol
- um medicamento utilizado para ajudar a controlar a pressão sanguínea chamado valsartan
- um grupo de medicamentos utilizado para ajudar a diminuir o colesterol chamado estatinas
- medicamentos hormonais utilizados para contraceção, ver secção “contraceção – para homens e mulheres” abaixo.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

VITRAKVI com alimentos e bebidas

Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar VITRAKVI. Estes podem aumentar a quantidade de VITRAKVI no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar VITRAKVI durante a gravidez uma vez que o efeito do VITRAKVI no feto não é conhecido.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 3 dias após a última dose. Isto porque não se sabe se VITRAKVI passa para o leite materno.

Contraceção - para homens e mulheres

Deve evitar engravidar enquanto toma este medicamento.

Se houver a possibilidade de engravidar, o seu médico deverá fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VITRAKVI e, pelo menos, durante um mês após a última dose se:

- houver a possibilidade de ficar grávida. Se utilizar contraceptivos hormonais, deve também utilizar um método barreira, tal como o preservativo.
- tiver relações sexuais com uma mulher com possibilidade de engravidar.

Pergunte ao seu médico qual o melhor método contraceptivo para si.

Condução de veículos, andar de bicicleta e utilização de máquinas

VITRAKVI pode causar tonturas ou cansaço. Se isto lhe acontecer, não conduza, não ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

VITRAKVI contém:

- 2 mg de **benzoato de sódio** em 1 ml.
- menos do que 1 mmol (ou 23 mg) de **sódio** por 5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar VITRAKVI

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Adultos (a partir dos 18 anos)

- A dose recomendada de VITRAKVI é de 100 mg (5 ml), duas vezes por dia.
- O seu médico avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Crianças e adolescentes

- O médico do seu filho calculará a dose que é correta para ele com base na altura e no peso.
- A dose máxima recomendada é de 100 mg (5 ml), duas vezes por dia.
- O médico do seu filho avaliará a dose e mudá-la-á conforme necessário.

Como tomar este medicamento

- VITRAKVI pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Não coma toranja ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar este medicamento.

- Para além deste medicamento, vai necessitar de um adaptador do frasco (diâmetro de 28 mm) e de uma seringa que possa ser utilizada para administrar medicamentos na boca. Utilize uma seringa de 1 ml com marcação de 0,1 ml para doses inferiores a 1 ml. Utilize uma seringa de 5 ml com marcação de 0,2 ml para doses de 1 ml ou mais.
 - Prima a tampa de fecho do frasco e rode-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio para abrir o frasco.
 - Introduza o adaptador do frasco no gargalo do frasco e assegure-se de que está bem fixo.
 - Empurre o êmbolo introduzindo-o completamente na seringa e, em seguida, coloque a seringa na abertura do adaptador. Vire o frasco de cima para baixo.
 - Encha a seringa com uma pequena quantidade de solução puxando o êmbolo para baixo; em seguida, prima o êmbolo para cima para remover quaisquer bolhas grandes que estejam na seringa.
 - Prima o êmbolo até à marca de graduação que equivale à quantidade prescrita em ml pelo seu médico.
 - Vire o frasco para cima e retire a seringa do adaptador.
 - Ponha a seringa na boca, apontando para o lado interior da bochecha isto ajudará a engolir o medicamento naturalmente. Prima lentamente o êmbolo.
 - Coloque a tampa de fecho do frasco e aperte bem - deixe o adaptador no frasco.

Se necessário, VITRAKVI pode ser administrado através de uma sonda de alimentação nasogástrica. Para saber os detalhes sobre como o fazer, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se tomar mais VITRAKVI do que deveria

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar VITRAKVI

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar ou se vomitar após tomar este medicamento.

Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar VITRAKVI

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar VITRAKVI durante o tempo que o seu médico lhe disser.

Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico lhe receitou, fale imediatamente com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve **contactar imediatamente o seu médico** se tiver qualquer um dos seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

- sensação de tonturas (efeito indesejável muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas), formiguento, dormência ou sensação de ardor nas suas mãos e nos pés, dificuldade em andar normalmente, (efeito indesejável frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas). Estes podem ser sintomas de **problemas do sistema nervoso**.

O seu médico pode decidir diminuir a dose ou interromper ou parar o tratamento.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- pode estar pálido e sentir o coração a bater, o que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos vermelhos (anemia)
- sintomas do tipo gripal, incluindo febre, que poderão ser sintomas da existência de poucos glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia)
- sensação de mal estar (náuseas ou vômitos)
- prisão de ventre
- dor nos músculos (mialgia)
- sensação de cansaço (fadiga)
- aumento da quantidade de enzimas do fígado nas análises ao sangue
- aumento de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alteração do sabor (disgeusia)
- fraqueza muscular
- aumento da quantidade da “fosfatase alcalina” nas análises ao sangue (muito frequente em crianças).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VITRAKVI

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Não congelar.
- Assim que o frasco for aberto, tem de utilizar o medicamento num período máximo de 10 dias após a abertura.
- Não tome o medicamento se o frasco ou o fecho com rosca do frasco parecerem estar danificados ou se parecer que houve um derrame de líquido.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VITRAKVI

A substância ativa é o larotrectinib.

Cada ml de solução oral contém 20 mg de larotrectinib (na forma de sulfato).

Os outros componentes são:

- Água purificada
- Hidroxipropilbetadex
- Sucralose (E 955)
- Citrato de sódio (E 331)
- Benzoato de sódio (E 211)
- Aroma de morango
- Ácido cítrico (E 330)

Veja “VITRAKVI contém” na secção 2 para mais informações.

Qual o aspeto de VITRAKVI e conteúdo da embalagem

VITRAKVI é uma solução oral incolor a amarela ou laranja ou vermelha ou acastanhada.

Cada embalagem contém 2 frascos de vidro resistentes à abertura por crianças contendo cada um 50 ml de solução oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Este folheto foi revisto pela última vez em 11/2021

Foi atribuído a este medicamento “aprovação condicional”. Isto significa que são esperadas mais evidências sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever nova informação sobre este medicamento, pelo menos, todos os anos e este RCM será atualizado conforme necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.