



Vitrakvi®

(sulfato de larotrectinibe)

Bayer S.A.

Cápsula Dura

100 mg



Vitrakvi®
sulfato de larotrectinibe

APRESENTAÇÕES

Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) é apresentado na forma de cápsula dura com 100 mg de larotrectinibe em cartucho com frasco com 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Vitrakvi® contém 100 mg de larotrectinibe (equivalente a 123 mg de sulfato de larotrectinibe).

Excipientes: não há excipientes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene *NTRK*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ **Visão geral dos estudos**

A eficácia e a segurança de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foram demonstradas em três estudos clínicos abertos, multicêntricos, braço único, em pacientes adultos e pediátricos com câncer (**Tabela 1**).

Nos estudos 1 e 3 (“SCOUT”) foi permitida a inclusão de pacientes com e sem fusão do gene *NTRK* documentada. Os pacientes recrutados no estudo 2 (“NAVIGATE”) deveriam apresentar câncer com a fusão TRK. O conjunto de análise de eficácia agrupada inclui 304 pacientes com câncer com a fusão TRK, incluídos nos três estudos que apresentavam doença mensurável avaliada pelo RECIST, um tumor primário não localizado no sistema nervoso central e que receberam pelo menos uma dose de larotrectinibe. Estes pacientes teriam que ter recebido a terapia padrão anterior apropriada para o seu tipo de tumor e estágio da doença ou que, na opinião do Investigador, teriam que ser submetidos a uma cirurgia radical (como a amputação de membros, ressecção facial ou procedimento causando paralisia) ou que provavelmente não tolerariam ou obteriam benefícios clinicamente significativos das terapias padrões disponíveis no cenário de doença avançada.

A identificação das fusões de genes *NTRK* baseou-se em ensaios moleculares, utilizando métodos de sequenciamento de nova geração (NGS), de reação em cadeia da polimerase (PCR), de hibridização fluorescente in situ (FISH), Nanostring, sequenciamento de Sanger e micro arranjo cromossômico realizados rotineiramente em laboratórios certificados.

Tabela 1 – Estudos clínicos que contribuem para o Conjunto de Análise Agrupada

Estudo	Desenho do estudo e população de pacientes	Dose e formulação	Nº de pacientes no Conjunto de Análise Agrupada N = 304	Tipos de tumor
Estudo 1 NCT02122913	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de Fase 1, aberto, de escalonamento da dose e de expansão; a fase de expansão exigiu tumores com fusão de genes <i>NTRK</i> • Pacientes adultos (≥ 18 anos) com tumores sólidos avançados com fusão de genes <i>NTRK</i> 	Doses até 200 mg, uma ou duas vezes ao dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/mL)	13	Glândula salivar (n=3) GIST ^a (n=2) Sarcoma de tecidos moles (n=2) Tireoide (n=4) Pulmão, NSCLC (n=1) ^b Câncer primário desconhecido (n=1)
Estudo 2 “NAVIGATE” NCT02576431	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo aberto, de Fase 2, multinacional, com “cesta” de tumores • Pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com tumores sólidos avançados com fusão de genes <i>NTRK</i> 	100 mg, duas vezes ao dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/mL)	191	Glândula salivar (n=24) Sarcoma (n=28) Tireoide (n=26) ^b Colorretal (n=26) Melanoma (n=10) ^b Pulmão, NSCLC (n=29) ^b Pulmão, SCLC (n=1) ^b Pulmão, carcinoide atípico (n=1) GIST (n=3) Biliar (n=4) Pâncreas (n=7) Mama, não-secretor (n=10) ^b

				Mama, secretor (n=5) Outros ^{c,b} (n=17)
Estudo 3 “SCOUT” NCT02637687	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo aberto, de Fase 1/2 multinacional, de escalonamento de dose e expansão; a coorte de expansão da Fase 2 exigia que os tumores sólidos avançados tivessem fusão de genes <i>NTRK</i>, incluindo fibrossarcoma infantil localmente avançado • Pacientes pediátricos ≥ 1 mês a 21 anos com câncer avançado ou com tumores primários do SNC 	Doses até 100 mg/m ² , duas vezes ao dia (cápsulas de 25 mg, 100 mg ou solução oral de 20 mg/mL)	100	Fibrossarcoma infantil (n=49) Sarcoma de tecidos moles (n=42) ^b Sarcoma ósseo (n=2) Nefroma mesoblástico congênito (n=2) Melanoma (n=1) Mama, secretor (n=1) Tireoide (n=1) Lipofibromatose (n=1) Cérvix (n=1)

^a GIST = tumor estromal gastrointestinal

^b Metástases cerebrais foram observadas em alguns pacientes com os seguintes tipos de tumor: pulmão (NSCLC, SCLC), tireoide, melanoma, mama (não-secretor), canal auditivo externo, sarcoma de tecido mole e testículo.

^c Outros tipos de tumor incluíram apêndice (n=1), sarcoma ósseo (n=1), hepático (carcinoma hepatocelular) (n=1), próstata (n=2), adenocarcinoma cervical (n=1), câncer primário desconhecido (n=1), duodenal (n=1), esofágico (n=1); canal auditivo externo (n=1), gástrico (n=3), timo (n=1), urotelial (n=1), útero (n=1), testículo (n=1)

Para a análise de eficácia agrupada, o desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta global (TRG), conforme determinado por um comitê de análise independente (IRC). A TRG foi definida como a proporção de pacientes com a melhor resposta global de resposta completa (RC) confirmada, RC patológica (RCp) ou resposta parcial (RP) confirmada com base em RECIST versão 1.1 para tumores sólidos. Os desfechos secundários de eficácia para a análise agrupada incluíram tempo para a primeira resposta, duração da resposta e taxa de controle da doença (DCR; melhor resposta global de RC, RP, ou doença estável por 16 semanas ou mais). Desfechos secundários de eficácia adicionais foram sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) e tempo em tratamento.

As características basais para os 304 pacientes agrupados com tumores sólidos com fusão gênica *NTRK* foram as seguintes: idade mediana de 44,5 anos (faixa 0-90 anos);

33% < 18 anos de idade e 67% ≥ 18 anos; 55% brancos e 47% do sexo masculino; e Escala de Performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 1 (88%), 2 (10%) ou 3 (2%).

Noventa e um (91) por cento dos pacientes receberam tratamento prévio para seu câncer, definido como cirurgia, radioterapia ou terapia sistêmica. Entre estes, 72% receberam terapia sistêmica prévia com uma mediana de 1 regime de tratamento sistêmico recebido. Vinte e cinco (25) por cento de todos os pacientes não haviam recebido terapia sistêmica anterior. Vinte e oito (28) por cento de todos os pacientes haviam recebido 1 terapia sistêmica prévia e 47% de todos os pacientes haviam recebido 2 ou mais terapias sistêmicas anteriores.

Os tipos mais comuns de tumor representados foram sarcoma de tecidos moles (24%), fibrossarcoma infantil (16%), câncer de pulmão (11%), câncer de tireoide (10%), tumor de glândula salivar (9%) e câncer colorretal (9%).

➤ Resultados de eficácia

Os resultados agrupados de eficácia para taxa de resposta global, duração da resposta e tempo para primeira resposta, taxa de doença estável e de controle da doença estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Resultados agrupados de eficácia (melhor resposta global, Avaliação do IRC)

Parâmetros de eficácia	Conjunto de análise agrupada N = 304
Taxa de resposta global (TRG)^a % (n) [IC 95%]	65% (198) [59, 70]
Resposta completa (RC)	22% (66)
Resposta completa patológica ^b	7% (20)
Resposta parcial (RP)	37% (112)
Tempo para primeira resposta (mediana, meses) [faixa]	1,84 [0,89; 22,90]
Duração de resposta (mediana, meses) [faixa]	43,3 [0,0+; 84,7+]
Em 12 meses	80%
Em 24 meses	66%
Em 48 meses	48%
Doença estável (SD) % (n) ≥ 16 semanas	18% (56) 12% (37)
Taxa de controle da doença (DCR)^c % (n) [95% IC]	77% (235) [72; 82]

+ denota em andamento;

^a TRG de acordo com RECIST 1.1

^b RC patológica foi uma RC alcançada por pacientes tratados com larotrectinibe e subsequentemente submetidos à ressecção cirúrgica sem células tumorais viáveis e margens negativas na avaliação da patologia pós-cirúrgica. A melhor resposta pré-cirúrgica para esses pacientes foi reclassificada como RC patológica após a cirurgia, de acordo com o RECIST v1.1.

^c Taxa de controle da doença (%) é definida como a proporção de pacientes com melhor resposta global de RC, RCp, RP confirmada ou doença estável com duração de 16 semanas ou mais após o início do larotrectinibe. A doença estável é medida a partir da data da primeira dose de larotrectinibe.

IRC - Comitê de Análise Independente

Versão do NCI CTCAE: 4.03

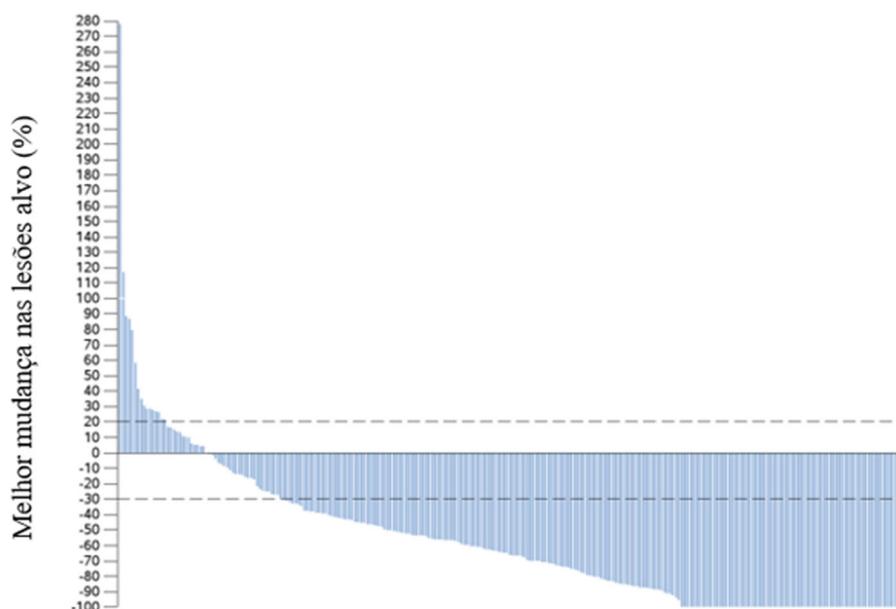
As respostas foram observadas nos pacientes independentemente de sua idade, tipo de tumor, gene *NTRK* envolvido ou parceiro da fusão do gene *NTRK*. Na subpopulação pediátrica (n = 99), a TRG foi de 86%.

O tempo mediano em tratamento foi de 15,89 meses (faixa: 0,1 a 99,4 meses). Cinquenta e cinco (55) por cento dos pacientes receberam Vitrakvi[®] (sulfato de larotrectinibe) por 12 meses ou mais e 37% receberam Vitrakvi[®] (sulfato de larotrectinibe) por 24 meses ou mais, com acompanhamento em curso no momento da análise.

No período da análise, a duração mediana de resposta é de 43,3 meses (faixa: 0,0+ a 84,7+), com estimativa de 80% [95% CI: 74, 86] das respostas com duração de 12 meses ou mais e 66% [95% CI: 59, 74] das respostas com duração de 24 meses ou mais. Oitenta e três por cento (83%) [95% CI: 79, 88] dos pacientes tratados estavam vivos após 1 ano do início do tratamento e 73% [95% CI: 68, 78] após 2 anos, com a mediana para sobrevida global não sendo alcançada ainda. A mediana da sobrevida livre de progressão foi 28,0 meses no momento da análise, com taxa de sobrevida livre de progressão de 63% [95% CI: 57, 69] após 1 ano e 54% [95% CI: 48, 60] após 2 anos.

Observou-se uma redução nas lesões alvo em 77,3% (n = 235) dos pacientes com fusões de genes *NTRK*, independentemente da idade, tratamento prévio, tipo de tumor, gene *NTRK* envolvido ou parceiro de fusão de genes *NTRK*. As alterações no tamanho de lesão alvo são ilustradas em um gráfico de cascata na **Figura 1**. A mediana da melhor mudança do basal foi uma diminuição de 66,10%.

Figura 1 – Melhor Mudança na Soma dos Diâmetros das Lesões Alvo - Avaliação do IRC



➤ **Pacientes com tumores primários do SNC**

Sessenta (60) pacientes com tumores primários do SNC e fusão dos genes NTRK foram incluídos e tratados no estudo 2 (“NAVIGATE”) e no estudo 3 (“SCOUT”). Cinquenta e sete (95%) pacientes com tumor no SNC haviam recebido algum tratamento prévio para o câncer (cirurgia, radioterapia e / ou terapia sistêmica prévia).

Dos 60 pacientes com tumor do SNC primário, resposta confirmada foi observada em 21 pacientes (35%), sendo 5 dos 60 pacientes (8%) respondedores completos e 16 (27%) respondedores parciais. Outros 24 pacientes (40%) apresentaram doença estável. Treze pacientes (22%) tiveram uma doença progressiva. A duração mediana de resposta foi 17,2 meses [95% CI 11,1 NE].

O controle da doença (incluindo CR, pCR, RP e SD confirmados de no mínimo 16 semanas) foi demonstrado em 41 dos 60 pacientes, com um DCR de 68% (95% CI: [55, 80]).

No momento da data de corte, o tempo mediano de tratamento foi de 15,67 meses e variou de 1,2 a 67,3 meses. Trinta e cinco pacientes (58%) haviam recebido Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) por 12 meses ou mais; 18 (30%) pacientes haviam recebido Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) por 24 meses ou mais.

➤ **Resultados da qualidade de vida relacionada à saúde**

Os pacientes adultos e pediátricos com câncer de fusão TRK tratados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) tiveram melhora clínica significativa na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) avaliada pelo EORTC (European Organisation for

Research and Treatment of Cancer), questionários QLQ-C30, EQ-5D 5L VAS e PedsQL. Dentro de 2 meses de tratamento, melhoras rápidas e mantidas foram observadas na maioria dos domínios funcionais dos questionários. Resultados gerais do estado de saúde estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resumo* dos resultados da QVRS

	EORTC QLQ-C30 (GHS)	EQ-5D 5L (VAS)	PedsQL
Pacientes ^a (n)	74	73	24
Pelo menos 1 melhor pontuação pós-linha de base maior que a linha de base; pontuação % (n)	69 (51)	78 (57)	88 (21)
Melhora MID ^b % (n)	59 (44)	63 (46)	79 (19)
Pacientes avaliados quanto à melhora mantida ^c (n)	64	63	24
Melhora mantida ^d % (n)	47 (30)	57 (36)	75 (18)
Pacientes com melhora mantida até o final das avaliações, % (n)	30 (19)	38 (24)	50 (12)

* Baseado nos estudos NAVIGATE e SCOUT, data de corte Julho 2019

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core-Quality-of-Life Questionnaire Global Health Score (GHS)

EQ-5D 5L VAS: European Quality of Life Five-Dimension-Five Level Questionnaire Visual Analog Scale (VAS)

PedsQL: Paediatric Quality of Life Inventory Total Score em pacientes com 2 anos de idade ou mais

^a Pacientes avaliados na linha de base e com pelo menos 1 medida pós-linha de base

^b MID: ≥ 10 pontos para EORTC QLQ-C30 e EQ-5D 5L; $\geq 4,5$ pontos para PedsQL

^c Pacientes com medição da linha de base e pelo menos 2 avaliações pós-linha de base

^d com duração de pelo menos 2 ciclos consecutivos

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Mecanismo de ação

O larotrectinibe é um inibidor potente e altamente seletivo da porção quinase do receptor de tropomiosina (TRK), biodisponível por via oral e competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi racionalmente desenvolvido para evitar a atividade com quinase fora de alvo. O alvo do larotrectinibe é a família TRK de proteínas, inclusive TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas pelos genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, respectivamente.

Eventos de fusão de genes incorporados, a partir de rearranjos cromossômicos envolvendo os genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, resultam no surgimento de proteínas



oncogênicas de fusão TRK. As novas proteínas oncogênicas quiméricas resultantes são aberrantemente expressadas, direcionando a atividade constitutiva da quinase, ativando as vias de sinalização subsequentes das células envolvidas na sobrevivência e proliferação celular, levando a um câncer com fusão TRK.

O larotrectinibe demonstrou potente atividade inibidora das proteínas TRK e atividade inibidora da proliferação das células tumorais, dependente da concentração. Em modelos de xenoinxerto de camundongo abrigando tumores com proteínas de fusão TRK, o larotrectinibe induziu significativa inibição de crescimento do tumor.

➤ **Farmacodinâmica**

- Eletrofisiologia cardíaca

Em 36 voluntários sadios recebendo doses únicas, variando de 100 mg a 900 mg, Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe) não prolongou o intervalo QT em qualquer nível clinicamente relevante e não houve relação entre a exposição ($C_{\text{máx}}$) e variações no intervalo QT.

➤ **Farmacocinética**

Em pacientes com câncer que receberam Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe) cápsulas, os níveis plasmáticos máximos ($C_{\text{máx}}$) de larotrectinibe foram obtidos aproximadamente 1 hora após a dosagem. A meia-vida é de aproximadamente 3 horas e o estado de equilíbrio é alcançado dentro de 8 dias. O acúmulo sistêmico é 1,6 vezes no estado de equilíbrio. Na dose recomendada de 100 mg, administrada duas vezes ao dia, as médias aritméticas do estado de equilíbrio ($\pm$ desvio padrão) de $C_{\text{máx}}$ e AUC diária em adultos foram de 914 ± 445 ng/mL e 5410 ± 3813 ng*h/mL, respectivamente.

- Absorção

A biodisponibilidade média absoluta de larotrectinibe foi de 34% (faixa: 32% a 37%) após uma dose oral única de 100 mg. Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe) está disponível nas formas de cápsulas e solução oral.

Em voluntários adultos sadios, a biodisponibilidade de larotrectinibe na forma de solução oral foi semelhante à da cápsula, com $C_{\text{máx}}$ 36% mais alta com a solução.

A $C_{\text{máx}}$ de larotrectinibe foi reduzida em aproximadamente 35% e não houve efeito sobre a AUC em voluntários sadios que receberam Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe) após uma refeição rica em gordura e calorias, em comparação com a $C_{\text{máx}}$ e a AUC após jejum durante a noite.

- Distribuição

O volume médio de distribuição (V_{ss}) de larotrectinibe em voluntários adultos sadios foi de 48 L após a administração intravenosa de um microrastreador IV, em conjunto com uma dose oral de 100 mg. A ligação de larotrectinibe às proteínas plasmáticas humanas



in vitro foi de aproximadamente 70% e foi independente da concentração do medicamento. A relação da concentração sangue para plasma foi de aproximadamente 0,9.

- Metabolismo / Biotransformação

In vitro, o larotrectinibe foi metabolizado predominantemente por CYP3A4/5. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de larotrectinibe radiomarcado em voluntários adultos saudáveis, larotrectinibe inalterado (19%) e um O-glicuronídeo que é formado após a perda da parte hidroxipirrolidina-ureia (26%) foram os principais componentes radioativos circulantes do medicamento.

- Eliminação / Excreção

A meia-vida de larotrectinibe no plasma em pacientes com câncer que receberam 100 mg, duas vezes ao dia, de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foi de aproximadamente 3 horas. A depuração média de larotrectinibe foi de aproximadamente 34 L/h após a administração intravenosa de um microrastreador IV em conjunto com uma dose oral de 100 mg de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe).

Após a administração oral de 100 mg de larotrectinibe radiomarcado em voluntários adultos saudáveis, 58% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 39% foi recuperada na urina.

A fração excretada como substância inalterada na urina foi 29% após a dose de microrastreador IV, indicando que a excreção renal direta representou 29% da depuração total.

- Linearidade / Não linearidade

A $C_{\text{máx}}$ e a AUC do larotrectinibe em voluntários adultos saudáveis foram proporcionais à dose até 400 mg e foram ligeiramente maiores que o proporcional em doses de 600 a 900 mg.

- Informações adicionais para populações especiais

Paciente idosos

A AUC em pacientes com mais de 65 ou 80 anos de idade foi semelhante à dos pacientes mais jovens (<65 anos).

Pacientes pediátricos

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a exposição ($C_{\text{máx}}$ e AUC) em pacientes pediátricos (1 mês a < 3 meses de idade) com a dose recomendada de 100 mg/m², dose máxima de 100 mg duas vezes ao dia, foi 3 vezes maior que em adultos (>18 anos de idade) que receberam a dose de 100 mg, duas vezes ao dia.



Na dose recomendada, a $C_{\max}$ em pacientes pediátricos (≥ 3 meses a <12 anos de idade) foi maior que em adultos, mas a AUC foi semelhante à dos adultos. Nos pacientes pediátricos com idade superior a 12 anos, é provável que a dose recomendada proporcione $C_{\max}$ e AUC semelhantes às observadas em adultos. Os dados que definem a exposição em crianças pequenas (1 mês a <6 anos de idade) na dose recomendada são limitados ($n = 33$).

Insuficiência hepática

Um estudo farmacocinético foi conduzido com pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), moderada (Child Pugh B) e grave (Child Pugh C) e com pacientes saudáveis adultos com função hepática normal, compatível com a idade, índice de massa corporal e gênero. Foi administrada em todos os pacientes uma dose única de 100 mg de larotrectinibe. Foi observado um aumento de $AUC_{0-\infty}$ em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave de 1,3, 2 e 3,2 vezes, respectivamente, quando comparados com pacientes com função hepática normal. Foi observado um leve aumento da $C_{\max}$ de 1,1, 1,1 e 1,5 vezes, respectivamente.

Insuficiência renal

Um estudo farmacocinético foi conduzido com pacientes com doenças renais em estágio terminal que necessitam de diálise e com pacientes-controle adultos saudáveis com função renal normal, compatível com a idade, índice de massa corporal e gênero. Foi administrada em todos os pacientes uma dose única de 100 mg de larotrectinibe. Foi observado um aumento do $C_{\max}$ e $AUC_{0-\infty}$ de larotrectinibe em 1,25 e 1,46 vezes, respectivamente, em pacientes com insuficiência renal quando comparados com pacientes com função renal normal.

Gênero, raça e peso corporal

O gênero, a raça e o peso corporal (3,8 kg até 179,4 kg) não tiveram efeito significativo sobre a exposição sistêmica de larotrectinibe com base em análises farmacocinéticas populacionais.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

- Carcinogênese e Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com larotrectinibe.

O larotrectinibe não foi mutagênico em ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames) com ou sem ativação metabólica e ensaios de mutagênese de mamíferos *in vitro* com ou sem ativação metabólica. *In vivo*, o resultado de larotrectinibe no teste de micronúcleos em camundongo foi negativo.



- Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade com larotrectinibe. Em um estudo de toxicidade, de 3 meses, com doses repetidas em ratos, o larotrectinibe não teve efeitos sobre a espermatogênese a 75 mg/kg/dia.

Além disso, larotrectinibe não teve efeito histológico no aparelho reprodutor masculino de ratos e macacos com 75 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses resultaram em exposições sistêmicas de aproximadamente 7 e 14 vezes a exposição humana (AUC_{0-24}), respectivamente, na dose recomendada.

Em um estudo de doses repetidas de 1 mês em ratos, observou-se diminuição de peso uterino e atrofia uterina com 200 mg/kg/dia. Também se observou menos corpos lúteos e aumento na incidência de anestro com 60 e 200 mg/kg/dia. Essas doses se correlacionaram com exposições sistêmicas de aproximadamente 8 e 37 vezes a exposição humana (AUC_{0-24}), respectivamente, na dose recomendada.

Em estudos de 1 e 3 meses, com repetição de dose, em macacos, não houve achados nos órgãos reprodutores femininos. A dose alta no estudo de 3 meses em macaco resultou em exposições sistêmicas de aproximadamente 14 vezes a exposição humana (AUC_{0-24}) na dose recomendada.

Em um estudo de toxicologia juvenil em que o larotrectinibe foi administrado em ratos do 7º ao 70º dia pós-natal, um estudo de acasalamento foi conduzido 28 dias após o último dia de administração. Não foram observados efeitos toxicológicos relevantes na reprodução.

Os parâmetros reprodutivos reduzidos com a dose média de 2/6 mg/kg, duas vezes ao dia, e com a dose alta de 7,5/22,5 mg/kg, duas vezes ao dia (reduções em fertilidade masculina e feminina, e nos índices de copulação masculina e concepção feminina) estavam dentro da faixa do controle histórico e não foram observados efeitos sobre outros parâmetros que incluíram histopatologia de órgãos reprodutores, intervalos de pré-coito, durações de ciclo estral e espermatogênese. Nos níveis de dose média e alta, as exposições sistêmicas foram aproximadamente 0,5 e 3,3 vezes a exposição humana pediátrica (AUC_{0-24}) no fim do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa (larotrectinibe).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ **Reações neurológicas**



Foram observadas reações neurológicas, incluindo tontura, distúrbio da marcha e parestesia, em pacientes recebendo larotrectinibe (veja item “9. Reações Adversas”). O aparecimento da maioria das reações neurológicas ocorreu nos primeiros três meses de tratamento.

Os pacientes devem ser advertidos sobre terem cautela ao dirigir veículos e operar máquinas, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) não os afeta negativamente. A suspensão, redução ou descontinuação da dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) devem ser consideradas, dependendo da gravidade e persistência desses sintomas (veja "Habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas" e item "8. Posologia e Modo de Usar").

➤ **Hepatotoxicidade**

Anormalidade da função hepática, incluindo aumento de ALT, AST, ALP e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) (veja item “9. Reações Adversas”). A maioria dos aumentos de ALT/ AST ocorreu dentro de 3 meses do início de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). Casos de hepatotoxicidade com aumento de ALT e/ou AST de Grau 2, 3 ou Grau 4 de severidade e aumento de bilirrubina $\geq 2 \times$ LSN foram relatados.

Em paciente com elevações da transaminase hepática, suspenda, modifique a dose ou descontinue permanentemente Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) baseado na severidade (veja item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Os pacientes devem ter a função hepática monitorada, incluindo avaliações de ALT, AST, ALP e bilirrubina, antes da primeira dose, então a cada 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, então mensalmente nos próximos 6 meses de tratamento e periodicamente durante o tratamento. Em paciente que desenvolverem elevações de transaminase, avaliações mais frequentes são necessárias (veja item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática. A função hepática deve ser verificada antes da primeira dose, depois a cada 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, depois mensalmente durante os próximos 6 meses de tratamento e, então, periodicamente durante todo o tratamento.

➤ **Gravidez, lactação e fertilidade**

- Contracepção

Considerando o mecanismo de ação do larotrectinibe, dano fetal não pode ser excluído quando o medicamento é administrado à gestante. Mulheres em idade reprodutiva devem realizar teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe).



As mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a utilizar método contraceptivo altamente efetivo durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após o término do tratamento.

Os homens em idade reprodutiva, parceiros de mulheres não grávidas em idade reprodutiva, devem ser orientados a utilizar método contraceptivo altamente efetivo durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após o término do tratamento.

- Gravidez

Não há dados clínicos sobre o uso de larotrectinibe em gestantes. A administração de larotrectinibe em fêmeas prenhas de ratos e coelhos durante o período de organogênese não demonstrou teratogenicidade ou efeitos adversos no desenvolvimento fetal em doses que produzam exposição materna até aproximadamente 32 (ratos) e 16 (coelhos) vezes a exposição humana (AUC_{0-24}), respectivamente, na dose recomendada.

Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) atravessa a placenta em animais. Com base no seu mecanismo de ação, o risco de dano fetal não pode ser excluído quando larotrectinibe for administrado a uma mulher grávida (veja o item “3. Características farmacológicas”, subitem “Farmacodinâmica”). Informe as mulheres grávidas sobre o potencial risco ao feto.

O risco estimado de antecedentes de defeitos congênitos maiores e de aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco estimado de antecedentes de defeitos congênitos maiores e abortos espontâneos em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e de 15% a 20%, respectivamente.

Dados animais:

O larotrectinibe atravessa a placenta em animais. O larotrectinibe não resultou em embrioletalidade em doses tóxicas para a mãe [até 40 vezes a exposição humana com base na área sob a curva (AUC) em dose clínica de 100 mg, duas vezes ao dia] em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratas prenhas que receberam as doses durante o período da organogênese; no entanto, o larotrectinibe foi associado à anasarca fetal em ratos de mães tratadas com duas doses diárias de 40 mg/kg [11 vezes a exposição humana (AUC) na dose clínica de 100 mg, duas vezes ao dia]. Em coelhas prenhas, a administração do larotrectinibe foi associada à onfalocele, com duas doses diárias de 15 mg/kg (0,7 vezes a exposição humana na dose clínica de 100 mg, duas vezes ao dia).

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.



- Lactação

Não há dados sobre a presença de larotrectinibe no leite humano, os efeitos de larotrectinibe em lactentes ou os efeitos de larotrectinibe na produção de leite. Como não é conhecido o risco do larotrectinibe em lactentes, é aconselhável a interrupção da amamentação durante o tratamento com larotrectinibe e por 3 dias (6 meias-vidas plasmáticas de larotrectinibe e seus metabólitos) após a dose final.

- Fertilidade

Não há dados clínicos sobre o efeito do larotrectinibe na fertilidade. Não foram observados efeitos relevantes na fertilidade em estudos de toxicidade de dose repetida, em ratos e macacos (veja “3. Características Farmacológicas”, Dados de segurança pré-clínicos).

- Toxicidade em animais jovens

Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, o larotrectinibe foi administrado, duas vezes ao dia, nas doses de 0,2, 2 e 7,5 mg/kg do 7º ao 27º dia pós-natal (DPN) e duas vezes ao dia, nas doses de 0,6, 6 e 22,5 mg/kg entre o 28º e o 70º DPN. O período de administração foi equivalente ao das populações pediátricas humanas, do recém-nascido à idade adulta. As doses de 2 / 6 mg/kg, duas vezes ao dia (aproximadamente 0,7 vezes a exposição humana (AUC) em doses clínicas de 100 mg, duas vezes ao dia) e 7,5 / 22,5 mg/kg, duas vezes ao dia (aproximadamente 4 vezes a exposição humana (AUC) em doses clínicas de 100 mg, duas vezes ao dia) resultaram em mortalidade do 9º ao 99º DPN, cuja causa definitiva da morte não foi identificada na maioria dos casos.

Os principais achados foram sinais transitórios relacionados ao sistema nervoso central, incluindo movimentação, tremor e circulação de cabeça, em ambos os sexos. Houve um aumento no número de erros em um teste de natação no labirinto em fêmeas com exposições de aproximadamente 4 vezes a exposição humana (AUC) em dose clínica de 100 mg, duas vezes ao dia. Crescimento diminuído e atrasos no desenvolvimento sexual ocorreram nos grupos com doses médias e altas. O acasalamento era normal nos animais tratados, mas ocorreu uma redução na taxa de gravidez com dose alta de 7,5 / 22,5 mg / kg, duas vezes ao dia (aproximadamente 4 vezes a exposição humana em dose clínica de 100 mg, duas vezes ao dia).

➤ Habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Foram relatadas reações neurológicas em pacientes recebendo larotrectinibe, que podem influenciar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Os pacientes devem ser advertidos sobre terem cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas, até que eles estejam razoavelmente certos de que a terapia com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) não os afeta negativamente.



Atenção: Contém fenilalanina.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de larotrectinibe

O larotrectinibe é um substrato do citocromo P450 (CYP3A), glicoproteína-P (P-gp) e proteína de resistência de câncer de mama (BCRP). A coadministração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com inibidores potentes ou moderados de CYP3A, inibidores da P-gp e da BCRP (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, toranja ou suco de toranja (“grapefruit”)) pode aumentar as concentrações plasmáticas do larotrectinibe.

Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com itraconazol (um inibidor potente do CYP3A e inibidor da P-gp e BCRP) 200 mg, uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinibe em 2,8 e 4,3 vezes, respectivamente (veja item “8. Posologia e modo de usar”).

O modelo farmacocinético com base fisiológica (PBPK), prevê que a coadministração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com inibidores moderados de CYP3A4 (fluconazol ou diltiazem) vai aumentar a C_{max} de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em até 1,9 vezes e AUC em até 2,7 vezes. Não se espera que a alteração na exposição ao Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) quando coadministrado com inibidores moderados de CYP3A4 seja clinicamente relevante.

Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com uma dose única de 600 mg de rifampicina (inibidor da P-gp e BCRP) aumentou a C_{max} e a AUC do larotrectinibe em 1,8 e 1,7 vezes, respectivamente (veja item “8. Posologia e modo de usar”).

➤ Medicamentos que podem reduzir as concentrações plasmáticas de larotrectinibe

A coadministração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com indutores potentes ou moderados do CYP3A e indutores potentes da P-gp (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina ou erva de São João) pode reduzir as concentrações plasmáticas de larotrectinibe.

Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de uma dose única de 100 mg de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com rifampicina (um indutor potente do CYP3A e da P-gp) 600 mg, uma vez ao dia durante 11 dias, diminuiu



a C_{max} e AUC do sulfato de larotrectinibe em 71% e 81%, respectivamente. (veja item “8. Posologia e modo de usar”).

O modelo farmacocinético com base fisiológica (PBPK), prevê que a coadministração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) com um indutor moderado de CYP3A4 (efavirenz) vai diminuir a C_{max} em 60% e AUC em 72% em comparação com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) administrado sozinho (veja item “8. Posologia e modo de usar”).

➤ **Medicamentos cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por larotrectinibe**

Os dados clínicos, em indivíduos adultos saudáveis, indicam que a coadministração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) aumentou a C_{max} e a AUC do midazolam (um substrato sensível do CYP3A), por via oral, em 1,7 vezes em comparação com o midazolam isolado, sugerindo que o larotrectinibe é um inibidor fraco do CYP3A.

Deve-se ter cautela com o uso concomitante de substratos do CYP3A com intervalo terapêutico estreito (por exemplo, alfentanil, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimizida, quinidina, sirolimo ou tacrolimo) em pacientes que utilizam Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). Se o uso concomitante destes substratos da CYP3A com intervalo terapêutico estreito for necessário em pacientes que estejam utilizando Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), podem ser necessárias modificações de dose dos substratos de CYP3A em decorrência de reações adversas.

➤ **Efeito do larotrectinibe em outros substratos da CYP e transportadores**

Estudos in vitro indicam que o larotrectinibe não inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6, em concentrações clinicamente relevantes, e é improvável que afete a depuração de substratos desses CYPs.

Estudos in vitro indicam que o larotrectinibe induz o CYP2B6, mas não induz o CYP1A2.

Estudos in vitro indicam que o larotrectinibe não inibe os transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K, em concentrações clinicamente relevantes e é improvável que afete a depuração dos substratos desses transportadores.

O larotrectinibe não é um substrato para os transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

➤ **Efeitos de agentes que elevam o pH gástrico no larotrectinibe**

O larotrectinibe tem solubilidade dependente do pH. Estudos in vitro mostram que o larotrectinibe é totalmente solúvel no volume do trato gastrointestinal, independentemente do pH, e é improvável que seja afetado por agentes que modificam o pH.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

➤ **Características organolépticas**

- Cápsula de 100 mg: cápsula opaca branca de gelatina dura, tamanho 0, com impressão em azul da cruz Bayer e “100 mg” no corpo da cápsula.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) cápsulas é destinado para uso adulto e pediátrico.

Se o paciente apresentar dificuldade na deglutição da cápsula, Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) também pode ser encontrado na forma de solução oral. Nesse caso, seu médico vai lhe informar sobre a posologia.

➤ **Seleção de pacientes**

Deve-se confirmar a presença de uma fusão de genes NTRK em uma amostra de tumor antes de iniciar o tratamento com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe).

➤ **Posologia recomendada**

- **Adultos:** a dose recomendada de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) é de 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, até que o paciente não esteja mais clinicamente se beneficiando da terapia ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

- **Pacientes pediátricos:** a posologia baseia-se na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em pacientes pediátricos (de 1 mês a 18 anos) é de 100 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia (dose máxima de 100 mg por dose) até que o paciente não esteja mais clinicamente se beneficiando da terapia ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) pode ser administrado com ou sem alimentos (veja o item “3. Características farmacológicas”).



Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) está disponível na forma de cápsulas ou solução oral com biodisponibilidade oral equivalente, e podem ser usadas de forma intercambiável.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água. Devido ao gosto amargo do princípio ativo, as cápsulas não devem ser abertas, mastigadas ou esmagadas.

Se o paciente vomitar depois de tomar uma dose ou se esquecer de uma dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), o mesmo não deve tomar uma dose adicional para compensar o vômito ou tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar a dose esquecida. O paciente deve tomar a próxima dose no horário programado.

➤ **Modificação de dose devido às reações adversas**

Para todas as reações adversas de Grau 2, pode ser adequado continuar a administração, embora se aconselhe fazer monitoramento rigoroso para garantir que não haja agravamento da toxicidade.

Para todas as reações adversas de Grau 3 ou 4 não relacionadas a anormalidades de teste de função hepática:

- Suspenda o uso de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) até que a reação adversa se resolva ou melhore para a condição inicial ou Grau 1. Continue com a próxima modificação de dose se a resolução ocorrer dentro de 4 semanas.
- Descontinue permanentemente o uso de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) se uma reação adversa não se resolver dentro de 4 semanas.

As modificações de dose recomendadas de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), decorrentes de reações adversas, estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Modificações de dose recomendadas de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em função de reações adversas

Modificação de dose	Adultos e pacientes pediátricos com Área de Superfície Corpórea de pelo menos 1,0 m²	Pacientes pediátricos com Área de Superfície Corpórea menor que 1,0 m²
Primeira	75 mg, via oral, duas vezes ao dia	75 mg/m ² , via oral, duas vezes ao dia
Segunda	50 mg, via oral, duas vezes ao dia	50 mg/m ² , via oral, duas vezes ao dia
Terceira	100 mg, via oral, uma vez ao dia	25 mg/m ² , via oral, duas vezes ao dia ^a

^a Pacientes pediátricos com 25 mg/m² por via oral, duas vezes ao dia, devem permanecer com essa dose, mesmo que a área de superfície corpórea se torne superior a



1,0 m² durante o tratamento. A dose máxima deve ser de 25 mg/m² por via oral, duas vezes ao dia, na terceira modificação da dose.

Descontinue permanentemente o uso de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em pacientes que não conseguiram tolerar o medicamento após três modificações de dose.

Para modificações de dose em casos de anormalidades no teste de função hepática durante o tratamento com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), veja Tabela 4 abaixo (veja item “5. Advertências e Precauções”).

Tabela 4: Modificações de dose recomendadas e gerenciamento de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) para casos de anormalidade no teste de função hepática

Parâmetro Laboratorial	Medidas Recomendadas
Grau 2 ALT e/ou AST (> 3 x LSN e ≤ 5 x LSN)	<ul style="list-style-type: none">• Conduzir uma série avaliações laboratoriais frequentemente, após a constatação da toxicidade Grau 2 até que seja resolvida para estabelecer se a interrupção ou redução de dose é necessária.
Grau 3 ALT e/ou AST (> 5 x LSN e ≤ 20 x LSN) Ou Grau 4 ALT e/ou AST (> 20 x LSN), com bilirrubina < 2 x LSN	<ul style="list-style-type: none">• Suspenda a administração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) até que a reação adversa seja resolvida ou retorne ao basal. Monitorar a função hepática frequentemente até que seja resolvido ou retorne ao basal. Descontinue permanentemente Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) caso a reação adversa não se resolva.• Retome na próxima modificação de dose caso a reação adversa seja resolvida. A terapia deve ser retomada apenas em pacientes em que o benefício é maior que o risco.• Descontinue permanentemente se um Grau 4 AST e/ou elevação da ALT ocorra após a retomada da terapia.
ALT e/ou AST ≥ 3 x LSN Como bilirrubina ≥ 2 x LSN	<ul style="list-style-type: none">• Suspenda a administração de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) até que as reações

	<p>adversas sejam resolvidas ou retorne ao basal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere a descontinuação permanente de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). A terapia deve ser retomada apenas em pacientes em que o benefício é maior que o risco. • Caso seja retomada, inicie em uma dose menor. Monitore a função hepática frequentemente ao reiniciar. • Descontinue permanentemente caso a reação adversa recorra após a retomada da terapia.
--	---

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior da normalidade

➤ **Coadministração com indutores e inibidores potentes de CYP3A4**

- Coadministração com inibidores potentes de CYP3A4

Evite a coadministração de inibidores potentes de CYP3A4 com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), incluindo toranja ou suco de toranja (grapefruit). Se a coadministração com um inibidor potente de CYP3A4 não pode ser evitada, reduza a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em 50%. Após o inibidor ter sido descontinuado, por 3 a 5 meia-vidas de eliminação, retorne para a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) administrada antes do início do uso do inibidor do CYP3A4 (ver item “6. Interações medicamentosas”).

- Coadministração com indutores potentes ou moderados de CYP3A4

Evite a coadministração de indutores potentes de CYP3A4 com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). Se a coadministração com um indutor potente de CYP3A4 não pode ser evitada, dobre a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). Para coadministração com um indutor moderado de CYP3A4, dobre a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). Após o indutor ter sido descontinuado, por 3 a 5 meia-vidas de eliminação, retorne para a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) administrada antes do início do uso do indutor do CYP3A4 (veja o item “6. Interações medicamentosas”).

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes com insuficiência hepática

Reduza a dose inicial de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em 50%, em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) a grave



(Child-Pugh C) (ver item “3. Características farmacológicas”). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A).

- Pacientes com insuficiência renal

Dados clínicos de um estudo de farmacocinética indicam que a exposição ao larotrectinibe foi aumentada 1,46 vezes em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal (veja o item “3. Características farmacológicas”). Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Experiência em estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

➤ Resumo do perfil de segurança

A segurança de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foi avaliada em 444 pacientes (população global de segurança) com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos, independentemente da situação de fusão de genes *NTRK*, que receberam pelo menos uma dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) em um, dos três estudos clínicos, estudos 1, 2 (“NAVIGATE”) e 3 (“SCOUT”). A maioria (91%) dos pacientes adultos (acima de 18 anos) recebeu 100 mg de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) administradas duas vezes ao dia, como dose inicial. Foram avaliados três níveis de dose pediátrica, sendo que 91% dos pacientes pediátricos receberam uma dose inicial de 100 mg/m² (com o máximo de 100 mg), administrada duas vezes por dia.

O tempo mediano em tratamento para a população global de segurança foi de 11,15 meses (faixa: 0,0 a 99,4).

As características da população global de segurança incluíram pacientes com uma idade mediana de 44 anos (faixa: 0 a 90), sendo 35% pacientes pediátricos.

As reações adversas mais comuns (>20%) reportadas com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foram aumento de ALT, aumento de AST, vômito, anemia, constipação, diarreia, fadiga, náusea e tontura.

A maioria das reações adversas foram de Grau 1 ou 2. Os maiores Graus reportados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foram de Grau 4, contagem de neutrófilos diminuída, ALT e AST aumentados, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, contagem de leucócitos diminuída, fraqueza muscular, contagem de plaquetas diminuída; e de



Grau 3, anemia, aumento de peso, diarreia, fadiga, distúrbio da marcha, vômito, tontura, mialgia, parestesia, náusea e constipação. Não houve reações adversas fatais.

A descontinuação permanente, devido aos eventos adversos emergentes atribuíveis ao Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), ocorreu em 2% dos pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, aumento de amilase, apatia, fístula enterocutânea, aumento de gama-glutamilttransferase, hipoventilação, aumento de lipase, fraqueza muscular, náusea, diminuição na contagem de neutrófilos). A maioria dos eventos que resultou em redução de dose ocorreram nos primeiros três meses de tratamento.

➤ **Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas ao medicamento relatadas nos ensaios clínicos e pós-comercialização em pacientes tratados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) são mostradas na Tabela 5. As reações estão classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 27.0). O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação e seus sinônimos, e condições relacionadas. As reações adversas ao medicamento estão agrupadas de acordo com suas frequências. Grupos de frequência são definidos pela seguinte convenção:

muito comum ($\geq 1 / 10$)

comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$)

rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)

muito rara ($< 1 / 10.000$)

Desconhecida (não pode ser estimado com os dados disponíveis)

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento reportadas nos estudos clínicos em pacientes tratados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) (Análise agrupada) e pós-comercialização

Classificação por sistema corpóreo	Muito comum ($\geq 1 / 10$)	Comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Desconhecida
Distúrbios Hepatobiliares			Lesão hepática ^a
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Fadiga		



Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Distúrbio da Marcha Parestesia	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea Vômito Constipação Diarreia	Disgeusia	
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ^b	Fraqueza muscular	
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia Diminuição na contagem de neutrófilos (neutropenia) Diminuição na contagem de leucócitos (leucopenia)	Diminuição na contagem de plaquetas (trombocitopenia)	
Investigações	Aspartato aminotransferase (AST) aumentada Alanina aminotransferase (ALT) aumentada Aumento do peso (ganho de peso anormal) Fosfatase alcalina sanguínea aumentada		

^a Inclui casos com ALT/ AST ≥ 3 x LSN e bilirrubina ≥ 2 x LSN

^b Mialgia também foi relatada após a interrupção ou descontinuação do tratamento no período de pós-comercialização.

➤ **Descrição das reações adversas selecionadas**
- Reações neurológicas



No banco de dados de segurança global (N = 444), o Grau máximo de reação adversa neurológica observado foi Grau 3, que foi encontrado em 12 pacientes (3%) e incluiu tonturas (<1%), distúrbio da marcha (1%) e parestesia (<1%).

Reações adversas de máximo Grau 2 ocorreram em menos de 5% dos pacientes e eventos de Grau 1 representaram a maioria dos eventos relatados. Não houve reações adversas de Grau 4. As reações neurológicas que levaram a modificações ou interrupções de dose incluíram tontura (8 pacientes), parestesia (3 pacientes) e distúrbio da marcha (4 pacientes). A reação adversa distúrbio da marcha levou a descontinuação do tratamento em uma paciente. Na maioria dos casos, os pacientes com evidência de atividade antitumoral que exigiram redução da dose continuaram a administração em dose e/ou posologia reduzidas (veja item "5. Advertências e Precauções").

- Hepatotoxicidade

Anormalidades nos testes de função hepática incluindo aumento de ALT, AST, ALP e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe).

No banco global de dados de segurança (N = 444), os Graus máximos de elevação das transaminases observados foram de Grau 4 para aumento de ALT em 4 pacientes (<1%) e aumento de AST em 3 pacientes (<1%). Eventos de Grau 3 ocorreram em 19 pacientes (4%) por aumento de ALT e 16 pacientes (4%) por aumento de AST. A maioria das elevações de Grau 3 e 4 foi transitória, aparecendo nos ciclos 1-2 do tratamento e resolvendo para o Grau 1 nos ciclos 3-4.

Aumentos de ALT e AST de Grau 2 foram observados em 31 pacientes (7%) e 25 pacientes (6%), respectivamente. Aumentos de ALT e AST de Grau 1 foram observados em 91 (20%) e 93 (21%) pacientes, respectivamente. A maioria das elevações de transaminases de Grau 1 e 2 não piorou com a administração contínua não modificada. Aumentos de ALT e AST que resultaram em modificações de dose ou interrupções ocorreram em 29 (7%) e 26 (6%) pacientes, respectivamente (veja item "5. Advertências e Precauções").

Casos de hepatotoxicidade com aumento no ALT e/ou AST de Grau 2,3 ou Grau 4 de severidade e aumento de bilirrubina $\geq 2 \times$ LSN foram relatados. Em alguns casos, a dose de Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) foi suspensa e retomada com uma dose reduzida, enquanto em outros casos o tratamento foi descontinuado permanentemente (veja seção "5. Advertências e Precauções").

- Anormalidades laboratoriais

Reações adversas laboratoriais relevantes, que atendam o critério interno para reação adversa ao medicamento, estão mostradas na Tabela 6, para anormalidades laboratoriais.

Tabela 6 - Anormalidades laboratoriais baseadas nos resultados de laboratório

Parâmetro laboratorial (SOC/PT)	Conjunto de análise de segurança global N = 444, n (%)				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Todos os Graus
<u>Investigações</u>					
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	246 (55)	41 (9)	26 (6)	4 (<1)	317 (71)
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	229 (52)	43 (10)	28 (6)	7 (2)	307 (69)
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	191 (43)	39 (9)	14 (3)	2 (<1)	246 (55)
<u>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</u>					
Diminuição na contagem de neutrófilos	55 (12)	52 (12)	39 (9)	11 (2)	157 (35)
Diminuição na contagem de leucócitos	143 (32)	43 (10)	11 (2)	5 (1)	202 (45)
Diminuição na contagem de plaquetas	83 (19)	3 (<1)	6 (1)	3 (<1)	95 (21)

Inclui anormalidades laboratoriais que foram relatadas como relacionadas ao tratamento para pelo menos 5% dos pacientes.

Os dados são baseados no grau máximo de toxicidade relatado durante o estudo, incluindo pacientes que não tiveram alteração em relação ao nível basal (tabelas de parâmetros laboratoriais).

Não ocorreram eventos de Grau 5.

(NCI CTCAE) versão 4.03

➤ **Informação adicional em populações especiais**

- Pacientes pediátricos

Dos 444 pacientes tratados com Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe), 154 (35%) pacientes desde o nascimento até 18 anos. O perfil de segurança na população pediátrica (menores de 18 anos) foi consistente com o observado na população adulta, nos tipos de eventos adversos reportados.

A maioria das reações adversas foi de severidade Grau 1 ou 2 e se resolveu sem modificação de dose ou descontinuação do Vitakvi® (sulfato de larotrectinibe). As reações adversas vômitos (53% versus 18% em adultos), diarreia (36% versus 22% em adultos), leucopenia (22% versus 10% em adultos), neutropenia (31% versus 10% em



adultos), diminuição na contagem de plaquetas (12% versus 6% em adultos) e elevações de transaminases (42% versus 28% em adultos para ALT e 40% versus 26% em adultos para AST) foram mais frequentes em pacientes pediátricos comparados com os adultos. Elevação das enzimas hepáticas em crianças menores de 1 ano de idade pode ser devida à imaturidade da função hepática.

- Pacientes idosos

Dos 444 pacientes na população global de segurança que receberam Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe), 88 pacientes (20%) tinham ≥ 65 anos e 25 pacientes (6%) tinham ≥ 75 anos de idade. O perfil de segurança em pacientes idosos (com ≥ 65 anos) é consistente com o observado em pacientes mais jovens (com < 65 anos). As reações adversas distúrbio da marcha e anemia foram mais frequentes em pacientes com ≥ 65 anos de idade.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há nenhum antídoto conhecido para Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe). O tratamento da superdose com Vitrakvi® (sulfato de larotrectinibe) deve ser constituído de medidas gerais de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0117

Produzido por:

Penn Pharmaceutical Services Limited

Tredeggar – Reino Unido

Importado e Registrado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

CNPJ nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com



Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/10//2026.



1026- VV-LAB-12709-CCDS10



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição / Notificação que Altera Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
11/11/2019	3115765/19-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2019	3115765/19-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2019	Não Aplicável	VP/VPS	Cápsula 25 mg Cápsula 100 mg
15/06/2020	1898770/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2020	1898770/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2020	- Como Este Medicamento Funciona? - Quais os Males que Este Medicamento Pode Me Causar? - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - Como Devo Usar Este Medicamento?	VP	Cápsula 25 mg Cápsula 100 mg



							<ul style="list-style-type: none"> - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas 	VPS	
16/04/2021	1460264/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	02/04/2020	0991862/20-1	RDC 73/2016 – NOVO – Mudança dos Cuidados de Conservação do Medicamento	21/12/2020	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Cápsula 25 mg Cápsula 100 mg
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
20/07/2021	2819856/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	20/07/2021	2819856/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	20/07/2021	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentações - Composição - Onde como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? 	VP	Cápsula 25 mg Cápsula 100 mg
							<ul style="list-style-type: none"> - Apresentações - Composição - Cuidados de armazenamento do medicamento 	VPS	



15/09/2022	4698791/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	15/06/2020	1898716/20-8	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	18/08/2022	- O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Como devo usar esse medicamento? - Dizeres legais	VP	Cápsula 100 mg
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Dizeres legais	VPS	
04/07/2024	0917204/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2021	1730117/21-3	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/07/2024	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsula 100 mg
							- Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS	
09/08/2024	1092535/24-1	Notificação de Alteração de Texto de	20/04/2023 04/05/2023	0401851/23-6 0454285/23-1	11118 – RDC 73/20216 – NOVO –	05/08/2024	- O que devo saber antes de usar esse medicamento?	VP	Cápsula 100 mg



		Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12			Alteração de posologia		- Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar	VPS	
22/04/2025	0539577/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2025	0539577/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2025	- Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS	Cápsula 100 mg
04/12/2025	1564190/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2025	1564190/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2025	- Quando não devo utilizar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP	Cápsula 100 mg
							- Contraindicações - Advertências e precauções - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	



20/03/2026	0275657/26-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2025	0545580/25-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	17/03/2026	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsula 100 mg
							- Reações adversas	VPS	
09/10/2026	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2026	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12		- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsula 100 mg
							- Resultados de eficácia - Reações adversas	VPS	