



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER AG representada por BAYER S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial VITRAKVI y nombre genérico LAROTRECTINIB, indicada para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]), con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias, la que será importada a la República Argentina.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto

farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la DERM emitió su informe favorable: IF-2021-82023898-APN-DERM#ANMAT, en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes presentados por el laboratorio se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal VITRAKVI “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y la Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA LAROTRECTINIB, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto VITRAKVI

Que en la Argentina corresponde la evaluación por medio de la disposición 4622/2012, dado que se trata de una terapia innovadora dirigida a los tumores que presentan una anomalía genética rara, la fusión de genes TRK, con independencia de la edad del paciente o el tipo de tumor que padece.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuyo informe es aceptable y obra en orden 103, IF-2021-42787597-APN-DERM#ANMAT, que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos que procedió a su evaluación y se considera aprobado según consta en orden 42, IF-2021-20719620-APN-DERM#ANMAT, fojas 1 a 3.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial VITRAKVI y nombre genérico LAROTRECTINIB, la que será importada a la República Argentina por la firma BAYER AG representada por BAYER S.A.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2021-83447324-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447117-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447535-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447770-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447643-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447864-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto para profesional de la salud según constan en el documento IF-2021-83446868-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83447013-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según constan en los documentos IF-2021-83446798-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-83446705-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos, prospectos e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá

proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma BAYER AG representada por BAYER S.A. deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 9° - Incorpórase el producto VITRAKVI de la firma BAYER AG representada por BAYER S.A. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10° – Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11° - Regístrese. Inscríbese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BAYER AG representada por BAYER S.A.

Legajo N°: 6640.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 20 mg / ml.

Forma/s farmacéutica/s: SOLUCION ORAL

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato 24.6 mg/ml (calculo: peso molecular de la base libre/peso de la fórmula de sal=428.44/526.51 24.6 mg/ml de Larotrectinib sulfato es equivalente a 20 mg/ml).

Excipientes: Agua purificada 402.0 mg/ml (Incluye un factor de corrección del principio activo basado en la potencia (existente) y es específico del lote, donde la cantidad de larotrectinib sulfato y la cantidad de agua pueden variar ligeramente por lote. Total principio activo + agua) = 35.55 %p), Hidroxipropil Betadex 174.6 mg/ml, ORA-SWEET que consiste en: (la composición de ORA – SWEET está basada en la información analítica de los lotes de ORA- SWEET 8022395, 7492052 y 7492056): Agua purificada 229.8 mg/ml, Sacarosa 295.4 mg/ml, Glicerina (syn: Glicerol) 28.5 mg/ml, Sorbitol 21.8 mg/ml, Saborizante (syn: Saborizante citrus

frutal) 0.6 mg/ml, Ácido cítrico 2.5 mg/ml, Fosfato de sodio (fosfato de sodio monobásico) 2.9 mg/ml, Metilparabeno (Metilparahidroxibenzoato) 0.2 mg/ml, Sorbato de Potásico 0.4 mg/ml, Citrato sódico, dihidratado, granular 11.9 mg/ml, Sabor tipo natural de enmascaramiento 231*12 (Glicerina, ingredientes saborizantes naturales) 1.2 mg/ml, Sabor tipo natural de enmascaramiento del amargor 231*39 (Glicerina, ingredientes saborizantes naturales) 2.4 mg/ml, Sabor de enmascaramiento del amargor, nat.; código del producto 936.0504U (Propilenglicol, sabor natural) 0.6 mg/ml, Sabor modificador del gusto FONATECH, nat.; código del producto 936.1204U (Propilenglicol, glicerina, sabor natural) 0.6 mg/ml.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de vidrio ámbar (Tipo III) con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños con revestimiento de sellado de polietileno (PE).

Presentación: Frasco de vidrio con 100 ml de solución oral.

Contenido por unidad de venta: Frasco de vidrio con 100 ml de solución oral.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2° C y 8° C. No congelar. Una vez abierto el envase se debe utilizar el medicamento en un plazo de 30 días luego de su apertura.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuuKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 25 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CÁPSULAS

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato (El principio activo larotrectinib se suministra como sulfato. Las concentraciones se expresan con relación al componente activo, que es la base libre de larotrectinib. El factor de conversión para calcular el contenido de base libre a partir de la sal es 0.814) 25mg (25 mg de larotrectinib equivalen a 30.7 mg de sulfato de larotrectinib).

Excipientes: composición de la cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio 2.91%/cápsula, Gelatina 97.09%/cápsula; composición cualitativa de la tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: Goma laca c.s., Laca de aluminio índigo carmín c.s., Dióxido de titanio c.s., Propilenglicol c.s., Dimeticona c.s.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de plástico a prueba de niños, de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellado.

Presentación: 56 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: de 25 mg envases por 56 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuuKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 100 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CÁPSULAS

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato (El principio activo larotrectinib se suministra como sulfato. Las concentraciones se expresan con relación al componente activo, que es la base libre de larotrectinib. El factor de conversión para calcular el contenido de base libre a partir de la sal es 0.814) 100 mg (100 mg de larotrectinib equivalen a 122.9 mg de sulfato de larotrectinib).

Excipientes: composición de la cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio 2.91%/cápsula, Gelatina 97.09%/cápsula; composición cualitativa de la tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: Goma laca c.s., Laca de aluminio índigo carmín c.s., Dióxido de titanio c.s., Propilenglicol c.s., Dimeticona c.s.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de plástico a prueba de niños, de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellado.

Presentación: 56 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: de 100 mg envases por 56 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Condición de expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuunKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

EX-2020-11363802-APN-DGA#ANMAT

rl

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VITRAKVI®
LAROTRECTINIB
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya "su" por "su hijo/a" en todo el texto.

¿Qué contiene el presente prospecto?

1. ¿Qué es Vitrakvi y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vitrakvi?
3. ¿Cómo tomar Vitrakvi?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vitrakvi
6. Contenido del empaque y otra información

Vitrakvi cápsulas de 25 mg o 100 mg

El principio activo es Larotrectinib.

1. ¿QUÉ ES VITRAKVI Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

¿Para qué se utiliza Vitrakvi?

Vitrakvi contiene el principio activo larotrectinib.

Se utiliza en adultos, adolescentes y niños para tratar tumores sólidos (cáncer) de diversas partes del organismo que están causados por un cambio en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK, por su sigla en inglés).

Vitrakvi solo se utiliza cuando

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 1 de 7



- estos cánceres son avanzados o se han diseminado a otras partes del organismo o cuando es probable que la cirugía para extirparlos cause complicaciones graves y
- no hay opciones de tratamiento satisfactorias.

Antes de que se le empiece a administrar Vitrakvi, su médico le realizará un análisis para determinar si tiene el cambio en el gen NTRK.

¿Cómo actúa Vitrakvi?

En los pacientes con un cáncer debido a una alteración del gen NTRK, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína anómala llamada proteína de fusión de TRK, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. VITRAKVI bloquea la acción de las proteínas de fusión de TRK y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir su tamaño.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa VITRAKVI o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VITRAKVI?

No tome Vitrakvi:

Si es alérgico a larotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Análisis y comprobaciones

Vitrakvi puede aumentar las concentraciones de las enzimas hepáticas ALT y AST en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el transcurso del mismo para comprobar los niveles de ALT y AST y evaluar la función hepática.

Otros medicamentos y Vitrakvi

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vitrakvi o Vitrakvi puede afectar a su modo de actuación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- unos medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o bacterianas, llamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y troleandomicina
- un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing, llamado ketoconazol
- unos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, llamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina y efavirenz
- un medicamento utilizado para tratar la depresión, llamado nefazodona
- unos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, llamados fenitoína, carbamazepina y fenobarbital



- un medicamento herbal utilizado para tratar la depresión, llamado hipérico o hierba de San Juan
- un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, llamado rifampicina
- un medicamento utilizado para aliviar dolores intensos, llamado alfentanilo
- unos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo tras el trasplante de un órgano, llamados ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- un medicamento utilizado para tratar las anomalías del ritmo cardíaco, llamado quinidina
- unos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, llamados dihidroergotamina y ergotamina
- un medicamento utilizado para tratar el dolor de larga duración, llamado fentanilo
- un medicamento utilizado para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, llamado pimozida
- un medicamento para ayudarle a dejar de fumar, llamado bupropion
- unos medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, llamados repaglinida y tolbutamida
- un medicamento que previene los coágulos de sangre, llamado warfarina
- un medicamento utilizado para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, llamado omeprazol
- un medicamento utilizado para ayudar a controlar la tensión arterial elevada, llamado valsartán
- un grupo de medicamentos utilizados para disminuir el colesterol, llamados estatinas
- medicamentos hormonales utilizados para la anticoncepción,

Si alguno de estos es su caso (o tiene dudas sobre ello), hable con su médico, farmacéutico o enfermero

Toma de Vitrakvi con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con Vitrakvi, ya que pueden producir un aumento de la cantidad de Vitrakvi en su organismo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debería utilizar Vitrakvi mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 3 días siguientes a la última dosis, ya que se desconoce si Vitrakvi pasa a la leche materna.

Anticoncepción – para el hombre y la mujer

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 3 de 7



Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento.

Si está en edad de quedarse embarazada, su médico deberá hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté tomando Vitrakvi y durante al menos un mes después de la última dosis, si

- está en edad de quedarse embarazada. Si utiliza anticonceptivos hormonales, también deberá utilizar un método barrera, como un preservativo.
- tiene relaciones sexuales con una mujer que está en edad de quedarse embarazada.

Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Conducción, circulación en bicicleta y uso de máquinas

Vitrakvi puede causarle sensación de mareo o de cansancio. Si esto ocurre, no conduzca ni circule en bicicleta, ni use ningún tipo de herramientas o máquinas.

3. ¿CÓMO TOMAR VITRAKVI?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Cuánto tomar?

Adultos (a partir de 18 años)

- La dosis recomendada de Vitrakvi es de 100 mg (1 cápsula de 100 mg o 4 cápsulas de 25 mg), dos veces al día.
- Su médico revisará la dosis y la modificará como resulte necesario

Uso en niños y adolescentes

- El médico de su hijo/a determinará la dosis adecuada para él/ella en función de su peso y estatura.
- La dosis máxima recomendada es de 100 mg (1 cápsula de 100 mg o 4 cápsulas de 25 mg), dos veces al día.
- El médico de su hijo/a revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

¿Cómo tomar este medicamento?

VITRAKVI puede tomarse acompañado o no de alimentos.

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.

Trague las cápsulas de VITRAKVI enteras con un vaso de agua. No abra, mastique ni aplaste la cápsula, ya que tiene un sabor amargo.

Si toma más VITRAKVI del que debe



Informe a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvidó tomar VITRAKVI

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o si vomita después de tomar este medicamento. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con VITRAKVI

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico. Es importante que tome Vitrakvi durante tanto tiempo como le indique su médico.

Si no puede tomar el medicamento tal como le ha prescrito su médico, hable inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **ponerse en contacto inmediatamente** con su médico si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

- sensación de mareo (efecto adverso muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), hormigueos, entumecimiento o quemazón en las manos y en los pies, dificultad para caminar normalmente (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Estos pueden ser síntomas de **problemas del sistema nervioso**.

Es posible que su médico decida reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- puede tener un aspecto pálido y sentir el bombeo del corazón, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos rojos (anemia)
- síntomas similares a los de la gripe, incluida fiebre, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia)
- sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos)
- estreñimiento



- dolor en los músculos (mialgias)
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento de enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de peso

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- cambios en el sentido del gusto (disgeusia)
- debilidad muscular
- aumento de la "fosfatasa alcalina" en los análisis de sangre (muy frecuente en niños)

5. CONSERVACIÓN DE VITRAKVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que las cápsulas presentan daños.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE E INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Vitrakvi?

El principio activo es Larotrectinib.

Cada cápsula de VITRAKVI 25 mg contiene 25 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Cada cápsula de VITRAKVI 100 mg contiene 100 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Los demás componentes son:

Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E 171).

Tinta de impresión: Goma laca, Laca de aluminio índigo carmín (E 132), Dióxido de titanio (E 171),

Propilenglicol (E 1520), Dimeticona.

Presentación

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 6 de 7



Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuukatu 7, 24100, Salo Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02



ROLE Jose Luis
CUIL 20165574789

Página 7 de 7





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Prod. VITRAKVI, cápsulas EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:22:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:22:55 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VITRAKVI®
LAROTRECTINIB
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Solución oral

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este prospecto se ha redactado como si lo estuviese leyendo la persona que toma el medicamento. Si está administrando este medicamento a su hijo/a, sustituya "su" por "su hijo/a" en todo el texto.

¿Qué contiene el presente prospecto?

1. ¿Qué es Vitrakvi y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vitrakvi?
3. ¿Cómo tomar Vitrakvi?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vitrakvi
6. Contenido del empaque y otra información

Vitrakvi 20 mg/ml solución oral

El principio activo es Larotrectinib.

1. ¿QUÉ ES VITRAKVI Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

¿Para qué se utiliza Vitrakvi?

Vitrakvi contiene el principio activo larotrectinib.

Se utiliza en adultos, adolescentes y niños para tratar tumores sólidos (cáncer) de diversas partes del organismo que están causados por un cambio en el gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK, por su sigla en inglés).

Vitrakvi solo se utiliza cuando

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 1 de 7



- estos cánceres son avanzados o se han diseminado a otras partes del organismo o cuando es probable que la cirugía para extirparlos cause complicaciones graves y
- no hay opciones de tratamiento satisfactorias.

Antes de que se le empiece a administrar Vitrakvi, su médico le realizará un análisis para determinar si tiene el cambio en el gen NTRK.

¿Cómo actúa Vitrakvi?

En los pacientes con un cáncer debido a una alteración del gen NTRK, el cambio en el gen hace que el organismo fabrique una proteína anómala llamada proteína de fusión de TRK, que puede provocar un crecimiento celular incontrolado y cáncer. VITRAKVI bloquea la acción de las proteínas de fusión de TRK y puede, por lo tanto, enlentecer o detener el crecimiento del cáncer. También puede ayudar a reducir su tamaño.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa VITRAKVI o el motivo por el que se le ha recetado, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VITRAKVI?

No tome Vitrakvi:

Si es alérgico a larotrectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Análisis y comprobaciones

Vitrakvi puede aumentar las concentraciones de las enzimas hepáticas ALT y AST en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento y durante el transcurso del mismo para comprobar los niveles de ALT y AST y evaluar la función hepática.

Otros medicamentos y Vitrakvi

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Vitrakvi o Vitrakvi puede afectar a su modo de actuación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero en particular si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- unos medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas o bacterianas, llamados itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y troleandomicina
- un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing, llamado ketoconazol
- unos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, llamados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina y efavirenz
- un medicamento utilizado para tratar la depresión, llamado nefazodona
- unos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, llamados fenitoína, carbamazepina y fenobarbital



- un medicamento herbal utilizado para tratar la depresión, llamado hipérico o hierba de San Juan
- un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis, llamado rifampicina
- un medicamento utilizado para aliviar dolores intensos, llamado alfentanilo
- unos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo tras el trasplante de un órgano, llamados ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- un medicamento utilizado para tratar las anomalías del ritmo cardíaco, llamado quinidina
- unos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, llamados dihidroergotamina y ergotamina
- un medicamento utilizado para tratar el dolor de larga duración, llamado fentanilo
- un medicamento utilizado para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, llamado pimozida
- un medicamento para ayudarle a dejar de fumar, llamado bupropion
- unos medicamentos para reducir los niveles de azúcar en sangre, llamados repaglinida y tolbutamida
- un medicamento que previene los coágulos de sangre, llamado warfarina
- un medicamento utilizado para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, llamado omeprazol
- un medicamento utilizado para ayudar a controlar la tensión arterial elevada, llamado valsartán
- un grupo de medicamentos utilizados para disminuir el colesterol, llamados estatinas
- medicamentos hormonales utilizados para la anticoncepción,

Si alguno de estos es su caso (o tiene dudas sobre ello), hable con su médico, farmacéutico o enfermero

Toma de Vitrakvi con alimentos y bebidas

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo durante el tratamiento con Vitrakvi, ya que pueden producir un aumento de la cantidad de Vitrakvi en su organismo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debería utilizar Vitrakvi mientras esté embarazada, ya que se desconoce su efecto sobre el feto.

Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento ni durante los 3 días siguientes a la última dosis, ya que se desconoce si Vitrakvi pasa a la leche materna.

Anticoncepción – para el hombre y la mujer

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 3 de 7



Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento.

Si está en edad de quedarse embarazada, su médico deberá hacerle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté tomando Vitrakvi y durante al menos un mes después de la última dosis, si

- está en edad de quedarse embarazada. Si utiliza anticonceptivos hormonales, también deberá utilizar un método barrera, como un preservativo.
- tiene relaciones sexuales con una mujer que está en edad de quedarse embarazada.

Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Conducción, circulación en bicicleta y uso de máquinas

Vitrakvi puede causarle sensación de mareo o de cansancio. Si esto ocurre, no conduzca ni circule en bicicleta, ni use ningún tipo de herramientas o máquinas.

Vitrakvi contiene:

- **sacarosa**: puede ser perjudicial para los dientes. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- 22 mg de **sorbitol** en 1 ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted o su hijo padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted o su hijo con su médico antes de tomar este medicamento.
- menos de 1 mmol (o 23 mg) de **sodio** por 5 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".
- 1,6 mg de **propilenglicol** en 1 ml. Si el bebé tiene menos de 4 semanas de edad, consulte a su médico o farmacéutico, en particular si al bebé se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.
- **parahidroxibenzoato**: puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

3. ¿CÓMO TOMAR VITRAKVI?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Cuánto tomar?

Adultos (a partir de 18 años)

- La dosis recomendada de Vitrakvi es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- Su médico revisará la dosis y la modificará como resulte necesario

Uso en niños y adolescentes



- El médico de su hijo/a determinará la dosis adecuada para él/ella en función de su peso y estatura.
- La dosis máxima recomendada es de 100 mg (5 ml), dos veces al día.
- El médico de su hijo/a revisará la dosis y la modificará como resulte necesario.

¿Cómo tomar este medicamento?

VITRAKVI puede tomarse acompañado o no de alimentos.

No coma pomelo ni beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.

Con este medicamento necesita un adaptador para el frasco (de 28 mm de diámetro) y una jeringa que pueda utilizarse para administrar medicamentos por la boca. Utilice una jeringa de 1 ml que tenga marcas de 0,1 ml para dosis de menos de 1 ml. Use una jeringa de 5 ml que tenga marcas de 0,2 ml para dosis de 1 ml o más.

- Presione la cápsula de cierre del frasco y gírela en sentido antihorario para abrir el frasco.
- Coloque el adaptador para el frasco en el cuello del frasco y asegúrese de que quede bien acoplado.
- Empuje el émbolo completamente en la jeringa y a continuación coloque la jeringa en la apertura del adaptador. Invierta el frasco hacia abajo.
- Llene la jeringa con una pequeña cantidad de solución tirando hacia abajo del émbolo; a continuación, empuje el émbolo hacia arriba para expulsar cualquier burbuja de gran tamaño que pueda haber en el interior de la jeringa.
- Tire hacia abajo del émbolo hasta la marca correspondiente a la dosis en ml prescrita por su médico.
- Invierta el frasco hacia arriba y extraiga la jeringa del adaptador.
- Introduzca la jeringa en la boca apuntando hacia el interior de la mejilla; esto le ayudará a tragar el medicamento de forma natural. Empuje lentamente el émbolo.
- Recoloque la cápsula de cierre del frasco y ciérrelo bien; deje el adaptador en el frasco.

Si es necesario, Vitrakvi puede administrarse por sonda de alimentación nasogástrica. Para información detallada sobre cómo hacerlo, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si toma más VITRAKVI del que debe

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvidó tomar VITRAKVI

Vittrakvi solución – CCDS 02

Página 5 de 7



No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o si vomita después de tomar este medicamento. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con VITRAKVI

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes a su médico. Es importante que tome Vitrakvi durante tanto tiempo como le indique su médico.

Si no puede tomar el medicamento tal como le ha prescrito su médico, hable inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe **ponerse en contacto inmediatamente** con su médico si experimenta alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

- sensación de mareo (efecto adverso muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), hormigueos, entumecimiento o quemazón en las manos y en los pies, dificultad para caminar normalmente (efecto adverso frecuente, puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Estos pueden ser síntomas de **problemas del sistema nervioso**.

Es posible que su médico decida reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- puede tener un aspecto pálido y sentir el bombeo del corazón, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos rojos (anemia)
- síntomas similares a los de la gripe, incluida fiebre, que pueden ser síntomas de pocos glóbulos blancos (neutropenia y leucopenia)
- sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos)
- estreñimiento
- dolor en los músculos (mialgias)
- sensación de cansancio (fatiga)
- aumento de enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- aumento de peso

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- cambios en el sentido del gusto (disgeusia)
- debilidad muscular
- aumento de la "fosfatasa alcalina" en los análisis de sangre (muy frecuente en niños)



5. CONSERVACIÓN DE VITRAKVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Una vez abierto el frasco, debe utilizar el medicamento en un plazo de 30 días después de la apertura.

No tome el medicamento si el frasco o su cápsula de cierre presentan daños o posibles fugas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE E INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Vitrakvi?

El principio activo es Larotrectinib.

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Los demás componentes son: Agua purificada, Sacarosa, Hidroxipropil betadex, Glicerol (E 422), Sorbitol (E 420), Citrato de sodio (E 331), Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339), Ácido cítrico (E 330), Propilenglicol (E 1520), Sorbato de potasio (E 202), Parahidroxibenzoato de metilo (E 218), Sabor a fruta cítrica, Sabor natural.

Aspecto del producto

VITRAKVI es una solución oral clara, de color amarillo a naranja.

Presentación

Frasco de 100 ml.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

©Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation, Orion Pharma, Salo, Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luis Role - Farmacéutico



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611



ROLE Jose Luis
CUIL 20165574789

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 7 de 7





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Prod. VITRAKVI, solución ora EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:22:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:22:43 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VITRAKVI®
LAROTRECTINIB
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Solución oral

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Larotrectinib (sulfato de larotrectinib) 20 mg/ml

Excipientes: Agua purificada, Sacarosa, Hidroxipropil betadex, Glicerol (E 422), Sorbitol (E 420), Citrato de sodio (E 331), Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339), Ácido cítrico (E 330), Propilenglicol (E 1520), Sorbato de potasio (E 202), Parahidroxibenzoato de metilo (E 218), Sabor a fruta cítrica, Sabor natural.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Frasco de 100 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacene la solución refrigerada de 2 a 8°C. No congelar.

Deseche luego de que hayan transcurrido 30 días desde la apertura inicial del envase.

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation, Orion Pharma, Salo, Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: RÓTULO 2° Prod. VITRAKVI, solución oral EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:25:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:25:04 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VITRAKVI® 25 mg
LAROTRECTINIB 25 mg
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de VITRAKVI 25 mg contiene 25 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Excipientes:

Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E 171).

Tinta de impresión: Goma laca, Laca de aluminio índigo carmín (E 132), Dióxido de titanio (E 171), Propilenglicol (E 1520), Dimeticona.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredgar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuunkatu 7, 24100, Salo Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: RÓTULO 2 Prod. VITRAKVI, cápsulas (25mg)EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VITRAKVI® 100 mg
LAROTRECTINIB 100 mg
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de VITRAKVI 100 mg contiene 100 mg de larotrectinib (en forma de sulfato).

Excipientes:

Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E 171).

Tinta de impresión: Goma laca, Laca de aluminio índigo carmín (E 132), Dióxido de titanio (E 171), Propilenglicol (E 1520), Dimeticona.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

®Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredgar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuunkatu 7, 24100, Salo Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: RÓTULO 2° Prod. VITRAKVI, cápsulas (100mg) EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:52 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

VITRAKVI®

LAROTRECTINIB

APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Solución oral

Venta bajo receta archivada

Lea el prospecto antes de utilizar el producto.

PRESENTACIÓN

Frasco de 100 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacene la solución refrigerada de 2 a 8°C. No congelar.

Deseche luego de que hayan transcurrido 30 días desde la apertura inicial del envase.

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Fab. y env. por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Reino Unido

Acond. en Orion Corporation, Orion Pharma, Salo, Finlandia

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: RÓTULO 1º Prod. VITRAKVI, solución oral EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:24:27 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

VITRAKVI® 100 mg

LAROTRECTINIB 100 mg

APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Lea el prospecto antes de utilizar el producto.

PRESENTACIÓN

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Fab. y env. por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,

Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acond. en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuukatu 7, 24100, Salo Finlandia

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1° Prod. VITRAKVI, cápsulas (100mg) EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:58 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

VITRAKVI® 25 mg

LAROTRECTINIB 25 mg

APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Lea el prospecto antes de utilizar el producto.

PRESENTACIÓN

Cada caja contiene 1 frasco de plástico a prueba de niños que contiene 56 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Fab. y env. por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate,

Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acond. en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuukatu 7, 24100, Salo Finlandia

Lote:

Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: RÓTULO 1° Prod. VITRAKVI, cápsulas (25mg) EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VITRAKVI®
LAROTRECTINIB
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Solución oral

Venta bajo receta archivada

FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 20 mg de larotrectinib.

Excipientes: Agua purificada, Sacarosa, Hidroxipropil betadex, Glicerol (E 422), Sorbitol (E 420), Citrato de sodio (E 331), Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339), Ácido cítrico (E 330), Propilenglicol (E 1520), Sorbato de potasio (E 202), Parahidroxibenzoato de metilo (E 218), Sabor a fruta cítrica, Sabor natural.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE53.

INDICACIONES

Vitakvi en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [NTRK]):

- Con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- Con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Vitakvi deben indicarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con Vitakvi.

Posología

Adultos:

Vitakvi solución – CCDS 02

Página 1 de 25



La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Población pediátrica:

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (BSA). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m² de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Omisión de una dosis

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

Modificación de la dosis

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar con la dosificación, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de Vitrakvi hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de Vitrakvi si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para Vitrakvi en caso de reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendada para Vitrakvi en caso de reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día ^a



^a Los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 25 mg/m² dos veces al día deben continuar con esta dosis incluso si el área de superficie corporal llega a ser superior a 1,0 m² durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser de 25 mg dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Se debe suspender permanentemente la administración de Vitrakvi en los pacientes incapaces de tolerar Vitrakvi tras tres modificaciones de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de Vitrakvi en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Vitrakvi en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar Vitrakvi en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4.

Forma de administración

VITRAKVI se administra por vía oral.

VITRAKVI se presenta en forma de cápsula o solución oral con biodisponibilidad oral equivalente y puede ser utilizada de forma intercambiable.

La solución oral se debe administrar por boca utilizando una jeringa oral de 1 ml o 5 ml de volumen o por vía entérica mediante la utilización de una sonda de alimentación nasogástrica.

- Para dosis inferiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 1 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,1 ml más próximo.
- Para dosis iguales o superiores a 1 ml, se debe utilizar una jeringa oral de 5 ml. El volumen de dosis calculado debe redondearse al 0,2 ml más próximo.
- Si se administra mediante sonda de alimentación nasogástrica, no se debe mezclar Vitrakvi con fórmulas de alimentación, ya que pueden provocar interacciones con las mismas que generen bloqueos de la sonda.



La solución oral se puede tomar acompañada o no de alimentos, pero no se debe tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de Vitrakvi se ha establecido en estudios de un solo brazo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de Vitrakvi se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, Vitrakvi sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar una interrupción, una reducción o la discontinuación de la administración de Vitrakvi, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de las transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento.

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas. La administración de Vitrakvi se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se interrumpe, se debe modificar la dosis de Vitrakvi al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con Vitrakvi debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 4 de 25



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando Vitrakvi y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Información importante sobre algunos de los componentes

Sacarosa: puede ser perjudicial para los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Sodio: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Propilenglicol: la administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

Parahidroxibenzoato: puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros fármacos sobre larotrectinib

Efecto de los inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A, la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Vitrakvi con inhibidores potentes de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol o pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) en dosis de 200 mg una vez al día durante 7 días, aumenta 2,8 y 4,3 veces la C_{max} y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de P-gp y BCRP), aumenta 1,8 y 1,7 veces la C_{max} y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

La administración concomitante de Vitrakvi con inductores potentes o moderados de CYP3A y P-gp (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib y debe evitarse.



Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con rifampicina (un potente inductor de CYP3A y P-gp) en dosis de 600 mg dos veces al día durante 11 días, reduce en un 71% y un 81% la Cmax y el AUC de larotrectinib, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de un inductor moderado, pero se espera una disminución en la exposición a larotrectinib.

Efectos de larotrectinib sobre otros fármacos

Efectos de larotrectinib sobre los sustratos de CYP3A

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumenta 1,7 veces la Cmax y el AUC del midazolam oral en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un inhibidor débil de CYP3A.

Se debe actuar con precaución en caso de uso concomitante de sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus) en pacientes tratados con Vitrakvi. Si es necesario el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico en pacientes tratados con Vitrakvi, puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de CYP3A a causa de reacciones adversas.

Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de CYP2B6

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor de CYP2B6. La administración concomitante de larotrectinib con sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) puede reducir la exposición a los mismos.

Efecto de larotrectinib sobre otros sustratos transportadores

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inhibidor de OATP1B1. No se han realizado ensayos clínicos para investigar las interacciones con sustratos de OATP1B1. Por lo tanto, no se puede excluir que la administración concomitante de larotrectinib con sustratos de OATP1B1 (p. ej., valsartán, estatinas) pueda aumentar la exposición a los mismos.

Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de enzimas reguladas por PXR

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor débil de las enzimas reguladas por PXR (p. ej., la familia CYP2C y UGT). La coadministración de larotrectinib con sustratos de CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (p. ej., repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede reducir la exposición a los mismos.

Anticonceptivos hormonales



Actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que usen anticonceptivos hormonales de acción sistémica, que añadan un método de barrera.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a su mecanismo de acción, no se puede excluir el daño fetal cuando se administra larotrectinib a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi.

Se debe indicar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis. Como actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, se debe aconsejar a las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de larotrectinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vitrakvi durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si larotrectinib/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Vitrakvi y durante 3 días después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos clínicos acerca del efecto de larotrectinib sobre la fertilidad. No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Vitrakvi tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareo y fatiga en pacientes tratados con larotrectinib, sobre todo de grados 1 y 2 durante los primeros 3 meses de tratamiento. Esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante este periodo de tiempo. Se debe aconsejar a los pacientes que no



conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Vitrakvi no les afecta de forma adversa.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de Vitrakvi más frecuentes ($\geq 20\%$) en orden de frecuencia decreciente fueron aumento de la ALT (32%), fatiga (30%), estreñimiento (29%), aumento de la AST (27%), mareo (26%), vómitos (23%), anemia (23%) y náuseas (22%).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (1%), aumento de la ALT (1%) y aumento de la AST ($<1\%$). El grado más alto notificado fue el grado 3 para las reacciones adversas de anemia, aumento de peso, fatiga, mareo, parestesias, debilidad muscular, náuseas, mialgias, alteración de la marcha, vómitos y reducción del recuento de leucocitos. Todas las reacciones adversas de grado 3 notificadas tuvieron lugar en menos del 5% de los pacientes, a excepción de la anemia (8%).

La suspensión permanente de Vitrakvi debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, independientemente del origen, ocurrió en el 5% de los pacientes (un caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, adenocarcinoma de conductos biliares, alteración de la marcha, perforación intestinal, ictericia, progresión de neoplasia maligna, reducción del recuento de neutrófilos, obstrucción del intestino delgado, compresión de la médula espinal e infección vírica). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de Vitrakvi fue evaluada en 196 pacientes con cáncer positivos para fusión TRK en alguno de tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 ("NAVIGATE") y 3 ("SCOUT"). Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 37,5 años (intervalo: 0,1; 84) con un 37% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global de seguridad ($n=196$) fue de 9,3 meses (intervalo: 0,10 a 51,6). En la Tabla 2 y en la Tabla 3 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes ($n=196$) tratados con Vitrakvi.

Las reacciones adversas medicamentosas se categorizan por clase de órganos y sistemas.

Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.



Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con Vitrakvi en la dosis recomendada (población global de seguridad, n=196)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	
	Frecuentes		Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) ^a
	Poco frecuentes		Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	
	Frecuentes	Alteración de la marcha Parestesias	Mareo Parestesias
	Poco frecuentes		Alteración de la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	
	Frecuentes	Disgeusia ^b	
	Poco frecuentes		Náuseas Vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgias	
	Frecuentes	Debilidad muscular	Mialgias Debilidad muscular



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	
	Frecuentes		Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) ^a Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)

^a Se notificaron reacciones de grado 4.

^b La reacción adversa medicamentosa disgeusia incluye los términos preferentes “disgeusia” y “trastorno del gusto”.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con Vitrakvi en la dosis recomendada (n=73); todos los grados

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Lactantes y niños pequeños (n=29)^a	Niños (n=30)^b	Adolescentes (n=14)^c	Pacientes pediátricos (n=73)
Trastornos de	Muy	Anemia	Anemia	Reducción del	Anemia



la sangre y del sistema linfático	frecuentes	Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes			Mareo	
	Frecuentes		Mareo Parestesia Alteración de la marcha	Parestesia	Mareo Parestesias Alteración de la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos
	Frecuentes		Disgeusia	Estreñimiento	Disgeusia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes		Mialgia Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso



		(aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	alcalina en sangre	alcalina en sangre	(aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuentes		Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	

^a Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificó una reacción de grado 4, reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia). Las reacciones de grado 3 incluyeron siete casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), tres casos de anemia, tres casos de aumento de peso (aumento de peso anómalo) y un caso de aumento de la ALT y vómitos.

^b Niños (de 2 a 11 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Tres casos notificados de grado 3 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), y un caso de parestesia y uno de mialgia.

^c Adolescentes (de 12 a <18 años): No se notificaron reacciones de grado 3 ni 4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad global (n=196), las reacciones neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3, aparecieron en cinco (3%) pacientes y consistieron en mareo (dos pacientes, 1%), parestesias (dos pacientes, 1%) y alteración de la marcha (un paciente, <1%). La incidencia global fue del 26% para el mareo, del 8% para las parestesias y del 4% para la alteración de la marcha. Las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis consistieron en mareo (2%), parestesia (1% y alteración de la marcha (<1%). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a la alteración de la marcha de grado 3. En todos los casos, excepto en uno, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas.

Elevaciones de las transaminasas

En la base de datos de seguridad global (n=196), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 2 paciente (1 %) y un aumento de la AST en 1 paciente (<1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 4 (2%) y 2 (1%) pacientes, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en el primer o segundo mes de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4. Se observaron Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 12 de 25



aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 10 (5%) y 8 (4%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 47 (24%) y 41 (21%) pacientes, respectivamente. Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis se produjeron en 10 (5%) y 8 (4%) pacientes, respectivamente. Ningún paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

De los 196 pacientes tratados con Vitrakvi, 73 (37%) pacientes tenían de 28 días a 18 años de edad. De estos 73 pacientes, el 40% tenían una edad comprendida entre 28 días y <2 años (n=29), el 41% entre 2 años y <12 años (n=30) y el 19% entre 12 años y <18 años (n=14). El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue concordante en cuanto a tipos de reacciones adversas notificadas con las observadas en la población adulta. La mayoría de las reacciones adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 (ver Tabla 3) y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con Vitrakvi. Las reacciones adversas de vómitos (38% frente a 15% en los adultos), reducción del recuento de leucocitos (16% frente a 11% en los adultos), reducción del recuento de neutrófilos (27% frente a 7% en los adultos), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (12% frente a 4% en adultos) fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos.

Pacientes de edad avanzada

De los 196 pacientes de la población de seguridad global que recibieron Vitrakvi, 35 (18%) tenían una edad igual o superior a 65 años y 10 (5%) una edad igual o superior a 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) concuerda con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de alteración de la marcha (11% frente a 5% en todos los adultos) fue más frecuente en los pacientes de edad igual o superior a 65 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia limitada con la sobredosis de Vitrakvi. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666.

Hospital Posadas – Tel.: (011) 4654 6648- 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 13 de 25



Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre otras quinasas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de CI50 comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los genes de fusión resultantes del reordenamiento cromosómico de los genes humanos *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa constitucional, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada, G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncológico además de una fusión del gen *NTRK* afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante.

Efecto farmacodinámico

Electrofisiología cardiaca

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, Vitrakvi no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima (C_{max}) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de Vitrakvi, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la C_{max}, con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.



Eficacia clínica

Sinopsis de los ensayos

La eficacia y la seguridad de Vitrakvi se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 4). Los ensayos aún siguen en curso.

En los ensayos 1 y 3 ("SCOUT"), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes *NTRK*. Los pacientes inscritos en el ensayo 2 ("NAVIGATE") tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 164 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib en julio de 2019. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 24 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 ("NAVIGATE") y en el ensayo 3 ("SCOUT"). Todos los pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuro-oncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó utilizando los métodos de análisis molecular de secuenciación de próxima generación (NGS) en 166 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en 9 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 12 pacientes y la tecnología Nanostring en 1 paciente, según los procedimientos sistemáticos estipulados en laboratorios certificados.

Tabla 4. Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	N
Ensayo 1 NCT02122913	Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día	Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3)	13



<ul style="list-style-type: none"> • Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen NTRK • Pacientes adultos (≥18 años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK 	(cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	GIST (n=2) ^a Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1) ^c Cáncer primario desconocido (n=1)	
Ensayo 2 “NAVIGATE” NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> • Estudio “basket” de fase 2 multinacional, abierto • Pacientes adultos y pediátricos ≥12 años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK 	100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Tiroides (n=23) ^b Glándula salival (n=18) Sarcoma de partes blandas (n=16) CPNM (n=11) ^{b, c} Colorrectal (n=8) Primario del SNC (n=7) Melanoma (n=6) Mama, no secretor (n=3) Mama, secretor (n=2) GIST (n=2) ^a Biliar (n=2) Páncreas (n=2) CPM (n=1) ^{b, d} Apéndice (n=1) Sarcoma óseo (n=1) Hepático ^e (n=1) Próstata (n=1)	105
Ensayo 3 “SCOUT” NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK, 	Dosis de hasta 100 mg/m ² dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Fibrosarcoma infantil (n=32) Sarcoma de partes blandas (n=18) Primario del SNC (n=17) Sarcoma óseo (n=1) Nefroma mesoblástico congénito (n=1) Melanoma (n=1)	70



incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado			
• Pacientes pediátricos ≥1 mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC			
Número total de pacientes (n)*			188

* constituido por 164 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 24 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

^a GIST: tumor del estroma gastrointestinal

^b metástasis cerebrales observadas en 6 pacientes con CPNM, 4 pacientes con cáncer de tiroides, 2 pacientes con melanoma, 1 paciente con CPM y 1 paciente con cáncer de mama (no secretor)

^c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

^d CPM: cáncer de pulmón microcítico

^e carcinoma hepatocelular

Las características basales de los 164 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 42 años (intervalo: 0,1-84 años); 34% <18 años de edad y 66% ≥18 años; 77% blancos y 49% varones; ECOG PS 0-1 (86%) o 2 (12%) o 3 (2%). El 94% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 77% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 22% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 164 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (22%), el fibrosarcoma infantil (20%), el cáncer de tiroides (16%), el tumor de glándulas salivales (13%) y el cáncer de pulmón (8%).

Las características basales de los 24 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 8 años (intervalo: 1,3-79 años); 20 pacientes <18 años y 4 pacientes ≥18 años; 19 pacientes blancos y 11 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (22 pacientes) o 2 (1 paciente). Todos los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

Resultados de eficacia

En la Tabla 5 y en la Tabla 6 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=164) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=24), resultando en la población combinada (n=188).



Tabla 5. Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo e excluyendo tumores primarios del SNC

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (N=164) ^a	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=188) ^{a, b}
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Respuesta completa (RC)	19% (31)	18% (33)
Respuesta quirúrgica completa ^c	5% (8)	4% (8)
Respuesta parcial (RP)	49% (80)	44% (83) ^d
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo]	NA [0,0+; 50,6+]	NA [0,0+; 50,6+]
% con una duración ≥ 12 meses	76%	74%
% con una duración ≥ 24 meses	67%	65%

NA: no alcanzado

+ denota en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (164 pacientes).

^b Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (24 pacientes).

^c Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v1.1.

^d Un 1% adicional (2 pacientes con tumores primarios del SNC) mostró respuestas parciales, a la espera de confirmación.

Tabla 6. Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Pacientes (n=188)	TRG		DR		
		%	IC del 95%	meses		Intervalo (meses)
				≥ 12	≥ 24	
Sarcoma de partes	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+



blandas ^a						
Fibrosarcoma infantil ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Tiroides ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Primario del SNC ^b	24	21%	7%, 42%	NA	NA	1,7+, 10,1+
Glándula salival ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Pulmón ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Colon ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NA	5,4+, 20,7+
Melanoma ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NA	1,9+, 23,2+
Mama ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NA	NA	5,6+, 9,2+
Tumor del estroma gastrointestinal ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Sarcoma óseo ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^a	2	EE, NE	NP	NP	NP	NP
Páncreas ^a	2	EE, EE	NP	NP	NP	NP
Nefroma mesoblástico congénito ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NA	20,8+
Cáncer primario desconocido ^a	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Apéndice ^a	1	EE	NP	NP	NP	NP
Hepático	1	NE	NP	NP	NP	NP
Próstata	1	EP	NP	NP	NP	NP

DR: duración de la respuesta

NP: no procede debido a números pequeños o falta de respuesta

NE: no evaluable

NA: no alcanzado

EP: enfermedad progresiva

EE: enfermedad estable

+ denota respuesta en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1



^b Los pacientes con un tumor primario del SNC se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1

^c Con 3 pacientes con cáncer de mama no secretor (1 respuesta completa, 1 respuesta parcial y 1 enfermedad progresiva) y 2 pacientes con cáncer de mama secretor (1 respuesta parcial y 1 enfermedad estable).

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=109), la TRG fue del 63%. En la subpoblación pediátrica (n=55), la TRG fue del 91%.

En 165 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 79 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen *NTRK* fue de 58% y en 86 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 74%.

Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 164 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 14,7 meses (intervalo: 0,10 a 51,6 meses) basado en el corte de datos de Julio 2019. El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes habían recibido Vitakvi durante 12 meses o más y el 21% durante 24 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado, el 76% [IC del 95%: 67, 85] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración y un 67% [IC del 95%: 55, 78] de 24 meses o más. El noventa por ciento (90%) [IC del 95%: 85, 95] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento y el 82% [IC del 95%: 75, 90] después de dos años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 33,4 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 66% [IC del 95%: 58, 74] al cabo de un año y del 58% [IC del 95%: 48, 67] a los dos años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 68%.

Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, en los 24 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 5 pacientes (21%), mostrando 2 de los 24 pacientes (8%) una respuesta completa y 3 pacientes (12,5%) una respuesta parcial. En 2 pacientes (8%) adicionales se observó una respuesta parcial aún no confirmada. Otros 15 pacientes (63%) tenían enfermedad estable. Dos pacientes (8%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte



de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,2 y 21,4 meses y se encontraba en curso en 15 de los 24 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

Propiedades farmacocinéticas

En los pacientes oncológicos tratados con cápsulas de Vitrakvi, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de larotrectinib se alcanzaron aproximadamente 1 hora después de la administración. La semivida (t_{1/2}) es de aproximadamente 3 horas y el estado estacionario se alcanza en un plazo de 8 días con una acumulación sistémica de 1,6 veces. En la dosis recomendada de 100 mg administrados dos veces al día, las medias aritméticas (± desviación estándar) en el estado estacionario de la C_{max} y el AUC diaria en los adultos fueron de 914 ± 445 ng/ml y 5.410 ± 3.813 ng*h/ml, respectivamente. Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no es un sustrato ni de OATP1B1 ni de OATP1B3.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estas CYPs.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a los transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estos transportadores.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de larotrectinib fue del 34% (intervalo: 32% a 37%) tras una dosis oral única de 100 mg. En sujetos adultos sanos, el AUC de larotrectinib de la formulación en solución oral fue similar a la de la cápsula, con una C_{max} un 36% más alta con la formulación en solución oral.

La C_{max} de larotrectinib se redujo en aproximadamente un 35% y no hubo ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos tratados con Vitrakvi tras una comida de alto contenido graso y calórico, en comparación con la C_{max} y el AUC tras ayuno nocturno.

Efecto de los fármacos elevadores del pH gástrico sobre larotrectinib

La solubilidad de larotrectinib depende del pH. Los estudios *in vitro* muestran que en volúmenes de líquido aplicables al tracto gastrointestinal (GI), larotrectinib es completamente soluble a lo largo de todo el intervalo de pH del tracto GI. Por lo tanto, es improbable que larotrectinib se vea afectado por los fármacos modificadores del pH.

Distribución

El volumen de distribución medio de larotrectinib en sujetos adultos sanos fue de 48 l tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg. La unión de larotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración del fármaco. El cociente de la concentración sangre/plasma fue de aproximadamente 0,9.



Biotransformación

Larotrectinib se metabolizó predominantemente a través de CYP3A4/5 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, larotrectinib inalterado (19%) y un O-glucurónido formado tras la pérdida de la fracción hidroxipirrolidina-urea (26%) fueron los principales componentes farmacológicos radiactivos circulantes.

Eliminación

La semivida de larotrectinib en el plasma de los pacientes con cáncer tratados con 100 mg dos veces al día de Vitakvi fue de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento (Acl) medio de larotrectinib fue de aproximadamente 34 l/h tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de Vitakvi.

Excreción

Tras la administración oral de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, el 58% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 39% en la orina, y cuando se administró una dosis de microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de larotrectinib, el 35% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 53% en la orina. La fracción excretada en forma de fármaco inalterado por la orina fue del 29% tras la dosis de microtrazador IV, lo que indica que la excreción renal directa representó un 29% del aclaramiento total.

Linealidad/No linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de larotrectinib tras una dosis única en los sujetos adultos sanos fueron proporcionales a la dosis hasta los 400 mg y ligeramente más altas que proporcionales en dosis de 600 a 900 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En base a un análisis farmacocinético de población, la exposición (C_{max} y AUC) en los pacientes pediátricos (de 1 mes a <3 meses de edad) en la dosis recomendada de 100 mg/m² con un máximo de 100 mg dos veces al día fue tres veces superior a la de los adultos (≥18 años de edad) tratados con la dosis de 100 mg dos veces al día. A la dosis recomendada, el C_{max} en los pacientes pediátricos (≥3 meses a <12 años de edad) fue superior que en adultos, pero el AUC fue similar al de los adultos. Para los pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad, la dosis recomendada podría dar el C_{max} y AUC similar al de los adultos.



Los datos que definen la exposición en niños pequeños (1 mes a <6 años de edad) a la dosis recomendada son limitados (n=33).

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en los pacientes geriátricos. Solo se dispone de datos farmacocinéticos en 2 pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) y en sujetos adultos sanos de control con función hepática normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento del AUC_{0-inf} de larotrectinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave 1,3, 2 y 3,2 veces superior, respectivamente, a la de los sujetos con función hepática normal. Se observó que la C_{max} experimentó un ligero aumento de 1,1, 1,1 y 1,5 veces, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con enfermedad renal terminal que necesitaban diálisis y en sujetos adultos sanos de control con función renal normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento de la C_{max} y el AUC_{0-inf} de larotrectinib por 1,25 y 1,46 veces, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal frente a los sujetos con función renal normal.

Otras poblaciones especiales

El sexo no pareció influir en la farmacocinética de larotrectinib en un grado clínicamente significativo. No hubo datos suficientes para investigar la potencial influencia de la raza sobre la exposición sistémica a larotrectinib.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

La toxicidad sistémica se evaluó en estudios de administración oral diaria durante un máximo de 3 meses en ratas y monos. Solo se observaron lesiones cutáneas limitantes de la dosis en las ratas y fueron las principales responsables de la morbilidad. No se observaron lesiones cutáneas en los monos.

Los signos clínicos de toxicidad gastrointestinal fueron limitantes de la dosis en los monos. En las ratas, se observó toxicidad grave (STD10) en dosis correspondientes a 1 a 2 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada. No se observó toxicidad sistémica relevante en los monos en dosis correspondientes a >10 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada.



Embriotoxicidad/Teratogenia

Larotrectinib no fue teratogéno ni embriotóxico cuando se administró diariamente durante el periodo de organogénesis a ratas y conejas gestantes en dosis tóxicas para las madres, por ejemplo, correspondientes a 32 veces (ratas) y 16 veces (conejas) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Larotrectinib atraviesa la placenta en ambas especies.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con larotrectinib. En los estudios de toxicidad de 3 meses de duración, larotrectinib no tuvo efecto histológico sobre los órganos reproductores masculinos de ratas y monos en las dosis más altas estudiadas correspondientes a aproximadamente 7 veces (ratas macho) y 10 veces (monos macho) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Además, larotrectinib no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en las ratas.

En un estudio a dosis repetidas de 1 mes de duración en ratas, se observaron un menor número de cuerpos lúteos, una incidencia aumentada de anestro y una reducción del peso uterino con atrofia uterina; estos efectos fueron reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses de duración en ratas y monos en dosis correspondientes a aproximadamente 3 veces (ratas hembra) y 17 veces (monos hembra) el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Se administró larotrectinib a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Se observó mortalidad antes del destete (antes del DPN 21) en el nivel de dosis altas correspondiente a 2,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. Se constataron efectos sobre el crecimiento y el sistema nervioso en niveles de 0,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. El aumento de peso corporal se redujo en los cachorros machos y hembras antes del destete, con un aumento posterior al destete en las hembras al final de la exposición, mientras que en los machos también se constató una reducción de la ganancia de peso corporal después del destete, sin recuperación. La reducción del crecimiento en los machos se asoció a un retraso de la pubertad. Los efectos sobre el sistema nervioso (es decir, alteraciones en la funcionalidad en las patas traseras y, probablemente, aumento del cierre palpebral) mostraron una recuperación parcial. También se notificó una reducción de la tasa de gestación a pesar de un apareamiento normal en el nivel de dosis altas.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con larotrectinib.

Larotrectinib no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en los ensayos de mutagénesis en mamíferos *in vitro*. Larotrectinib fue negativo en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo* en la dosis máxima tolerada de 500 mg/kg.

Farmacología de seguridad

Vitrakvi solución – CCDS 02

Página 24 de 25



La farmacología de seguridad de larotrectinib se evaluó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se analizaron los efectos sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, respiratorio y GI en diversas especies. Larotrectinib no tuvo efecto adverso sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre los intervalos ECG en las telemetrías realizadas a los monos con exposiciones (Cmax) aproximadamente 6 veces superiores a las exposiciones terapéuticas humanas. Larotrectinib no se asoció a hallazgos neuroconductuales en los animales adultos (ratas, ratones y monos cangrejeros) en una exposición (Cmax) al menos 7 veces superiores a la exposición humana. Larotrectinib no tuvo efecto sobre la función respiratoria en las ratas en exposiciones (Cmax) al menos 8 veces superiores a la exposición terapéutica humana. En las ratas, larotrectinib aceleró el tránsito intestinal y aumentó la secreción y acidez gástricas.

PRESENTACIÓN

Frasco de 100 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en nevera entre 2 y 8°C. No congelar.

Periodo de validez tras la primera apertura: 30 días.

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quién dispone de información más detallada.

©Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation, Orion Pharma, Salo, Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Versión: CCDS 02

Fecha de última revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO Prod. VITRAKVI, solución oral EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VITRAKVI®
LAROTRECTINIB
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Vitrakvi 25 mg contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 25 mg de larotrectinib.

Excipientes: Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E 171). Tinta de impresión: Goma laca, Laca de aluminio índigo carmín (E132), Dióxido de titanio (E171), Propilenglicol (E 1520) y Dimetilcona.

Cada cápsula de Vitrakvi 100 mg contiene sulfato de larotrectinib equivalente a 100 mg de larotrectinib

Excipientes: Cubierta de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio (E 171). Tinta de impresión: Goma laca, Laca de aluminio índigo carmín (E132), Dióxido de titanio (E171), Propilenglicol (E 1520) y Dimetilcona.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE53.

INDICACIONES

Vitrakvi en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* [NTRK]):

- Con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- Con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 1 de 25



El tratamiento con Vitrakvi deben indicarlo médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

La presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra tumoral se debe confirmar mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con Vitrakvi.

Posología

Adultos:

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg de larotrectinib dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Población pediátrica:

La dosificación en los pacientes pediátricos se basa en el área de superficie corporal (BSA). La dosis recomendada en los pacientes pediátricos es de 100 mg/m² de larotrectinib dos veces al día, con un máximo de 100 mg por dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Omisión de una dosis

Si omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida, sino que debe tomar la dosis siguiente a la próxima hora programada. Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar el vómito.

Modificación de la dosis

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser apropiado continuar con la dosificación, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de Vitrakvi hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de Vitrakvi si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para Vitrakvi en caso de reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendada para Vitrakvi en caso de reacciones adversas



Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día ^a

^a Los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 25 mg/m² dos veces al día deben continuar con esta dosis incluso si el área de superficie corporal llega a ser superior a 1,0 m² durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser de 25 mg dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Se debe suspender permanentemente la administración de Vitrakvi en los pacientes incapaces de tolerar Vitrakvi tras tres modificaciones de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de Vitrakvi en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4

Si es necesaria la administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Vitrakvi en un 50%. Una vez se haya suspendido el inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, se debe reanudar Vitrakvi en la dosis administrada antes del inicio del inhibidor de CYP3A4.

Forma de administración

VITRAKVI se administra por vía oral.

VITRAKVI se presenta en forma de cápsula o solución oral con biodisponibilidad oral equivalente y puede ser utilizada de forma intercambiable.

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con un vaso de agua. Debido a su sabor amargo, la cápsula no se debe abrir, masticar, ni triturar.

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 3 de 25



Las cápsulas se pueden tomar acompañadas o no de alimentos, pero no se deben tomar con pomelo ni zumo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de Vitrakvi se ha establecido en estudios de un solo brazo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de Vitrakvi se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, Vitrakvi sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar una interrupción, una reducción o la discontinuación de la administración de Vitrakvi, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de las transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento.

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas. La administración de Vitrakvi se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se interrumpe, se debe modificar la dosis de Vitrakvi al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4, P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/ P-gp con Vitrakvi debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 4 de 25



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando Vitrakvi y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros fármacos sobre larotrectinib

Efecto de los inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A, la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Vitrakvi con inhibidores potentes de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol o pomelo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) en dosis de 200 mg una vez al día durante 7 días, aumenta 2,8 y 4,3 veces la C_{max} y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampicina (un inhibidor de P-gp y BCRP), aumenta 1,8 y 1,7 veces la C_{max} y el AUC de larotrectinib, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

La administración concomitante de Vitrakvi con inductores potentes o moderados de CYP3A y P-gp (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib y debe evitarse.

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con rifampicina (un potente inductor de CYP3A y P-gp) en dosis de 600 mg dos veces al día durante 11 días, reduce en un 71% y un 81% la C_{max} y el AUC de larotrectinib, respectivamente. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de un inductor moderado, pero se espera una disminución en la exposición a larotrectinib.

Efectos de larotrectinib sobre otros fármacos

Efectos de larotrectinib sobre los sustratos de CYP3A

Los datos clínicos en adultos sanos indican que la administración concomitante de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumenta 1,7 veces la C_{max} y el AUC del midazolam oral en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un inhibidor débil de CYP3A.



Se debe actuar con precaución en caso de uso concomitante de sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus o tacrolimus) en pacientes tratados con Vitrakvi. Si es necesario el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico en pacientes tratados con Vitrakvi, puede ser necesario reducir las dosis de los sustratos de CYP3A a causa de reacciones adversas.

Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de CYP2B6

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor de CYP2B6. La administración concomitante de larotrectinib con sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropion, efavirenz) puede reducir la exposición a los mismos.

Efecto de larotrectinib sobre otros sustratos transportadores

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inhibidor de OATP1B1. No se han realizado ensayos clínicos para investigar las interacciones con sustratos de OATP1B1. Por lo tanto, no se puede excluir que la administración concomitante de larotrectinib con sustratos de OATP1B1 (p. ej., valsartán, estatinas) pueda aumentar la exposición a los mismos.

Efecto de larotrectinib sobre los sustratos de enzimas reguladas por PXR

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib es un inductor débil de las enzimas reguladas por PXR (p. ej., la familia CYP2C y UGT). La coadministración de larotrectinib con sustratos de CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (p. ej., repaglinida, warfarina, tolbutamida u omeprazol) puede reducir la exposición a los mismos.

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que usen anticonceptivos hormonales de acción sistémica, que añadan un método de barrera.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a su mecanismo de acción, no se puede excluir el daño fetal cuando se administra larotrectinib a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil se deben someter a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi.

Se debe indicar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis. Como actualmente se desconoce si larotrectinib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, se debe aconsejar a las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica que añadan un método de barrera.



Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con Vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de larotrectinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vitrakvi durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si larotrectinib/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Vitrakvi y durante 3 días después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos clínicos acerca del efecto de larotrectinib sobre la fertilidad. No se observaron efectos relevantes sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Vitrakvi tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado mareo y fatiga en pacientes tratados con larotrectinib, sobre todo de grados 1 y 2 durante los primeros 3 meses de tratamiento. Esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante este periodo de tiempo. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Vitrakvi no les afecta de forma adversa.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de Vitrakvi más frecuentes ($\geq 20\%$) en orden de frecuencia decreciente fueron aumento de la ALT (32%), fatiga (30%), estreñimiento (29%), aumento de la AST (27%), mareo (26%), vómitos (23%), anemia (23%) y náuseas (22%).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. El grado 4 fue el grado más alto notificado para las reacciones adversas de reducción del recuento de neutrófilos (1%), aumento de la ALT (1%) y aumento de la AST (<1%). El grado más alto notificado fue el grado 3 para las reacciones adversas de anemia, aumento de peso, fatiga, mareo, parestesias, debilidad muscular, náuseas, mialgias, alteración de la marcha, vómitos y reducción del recuento de leucocitos. Todas



las reacciones adversas de grado 3 notificadas tuvieron lugar en menos del 5% de los pacientes, a excepción de la anemia (8%).

La suspensión permanente de Vitrakvi debido a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, independientemente del origen, ocurrió en el 5% de los pacientes (un caso cada uno de aumento de la ALT, aumento de la AST, adenocarcinoma de conductos biliares, alteración de la marcha, perforación intestinal, ictericia, progresión de neoplasia maligna, reducción del recuento de neutrófilos, obstrucción del intestino delgado, compresión de la médula espinal e infección vírica). La mayoría de las reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis tuvieron lugar en los primeros tres meses de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de Vitrakvi fue evaluada en 196 pacientes con cáncer positivos para fusión TRK en alguno de tres ensayos clínicos en curso, los estudios 1, 2 ("NAVIGATE") y 3 ("SCOUT"). Las características de la población de seguridad consistían en pacientes con una mediana de edad de 37,5 años (intervalo: 0,1; 84) con un 37% de pacientes pediátricos. La mediana del tiempo en tratamiento para la población global de seguridad (n=196) fue de 9,3 meses (intervalo: 0,10 a 51,6). En la Tabla 2 y en la Tabla 3 se indican las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes (n=196) tratados con Vitrakvi.

Las reacciones adversas medicamentosas se categorizan por clase de órganos y sistemas.

Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes con cáncer positivos para fusión TRK tratados con Vitrakvi en la dosis recomendada (población global de seguridad, n=196)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Todos los grados	Grados 3 y 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos	



		(leucopenia)	
	Frecuentes		Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) ^a
	Poco frecuentes		Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	
	Frecuentes	Alteración de la marcha Parestesias	Mareo Parestesias
	Poco frecuentes		Alteración de la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	
	Frecuentes	Disgeusia ^b	
	Poco frecuentes		Náuseas Vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgias	
	Frecuentes	Debilidad muscular	Mialgias Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	
	Frecuentes		Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso	



		(aumento de peso anómalo)	
	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) ^a Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo)

^a Se notificaron reacciones de grado 4.

^b La reacción adversa medicamentosa disgeusia incluye los términos preferentes “disgeusia” y “trastorno del gusto”.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes pediátricos con cáncer positivos para fusión TRK tratados con Vitrakvi en la dosis recomendada (n=73); todos los grados

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Lactantes y niños pequeños (n=29) ^a	Niños (n=30) ^b	Adolescentes (n=14) ^c	Pacientes pediátricos (n=73)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)	Anemia Reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia) Reducción del recuento de leucocitos (leucopenia)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes			Mareo	
	Frecuentes		Mareo Parestesia Alteración de	Parestesia	Mareo Parestesias Alteración de



			la marcha		la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos	Náuseas Vómitos	Náuseas Estreñimiento Vómitos
	Frecuentes		Disgeusia	Estreñimiento	Disgeusia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes		Mialgia Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular	Mialgia Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de peso (aumento de peso anómalo) Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuentes		Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	Aumento de peso (aumento de peso anómalo)	



^a Lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses): Se notificó una reacción de grado 4, reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia). Las reacciones de grado 3 incluyeron siete casos de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), tres casos de anemia, tres casos de aumento de peso (aumento de peso anómalo) y un caso de aumento de la ALT y vómitos.

^b Niños (de 2 a 11 años): No se notificaron reacciones de grado 4. Tres casos notificados de grado 3 de reducción del recuento de neutrófilos (neutropenia), y un caso de parestesia y uno de mialgia.

^c Adolescentes (de 12 a <18 años): No se notificaron reacciones de grado 3 ni 4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad global (n=196), las reacciones neurológicas de máximo grado observadas fueron de grado 3, aparecieron en cinco (3%) pacientes y consistieron en mareo (dos pacientes, 1%), parestesias (dos pacientes, 1%) y alteración de la marcha (un paciente, <1%). La incidencia global fue del 26% para el mareo, del 8% para las parestesias y del 4% para la alteración de la marcha. Las reacciones neurológicas que conllevaron una modificación de la dosis consistieron en mareo (2%), parestesia (1% y alteración de la marcha (<1%). Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a la alteración de la marcha de grado 3. En todos los casos, excepto en uno, los pacientes con datos de actividad antitumoral que precisaron una reducción de la dosis pudieron continuar la administración en una dosis y/o pauta reducidas.

Elevaciones de las transaminasas

En la base de datos de seguridad global (n=196), la elevación de transaminasas de máximo grado observada fue un aumento de la ALT de grado 4 en 2 paciente (1 %) y un aumento de la AST en 1 paciente (<1%) y aumentos de la ALT y de la AST de grado 3 en 4 (2%) y 2 (1%) pacientes, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, aparecieron en el primer o segundo mes de tratamiento y se resolvieron a grado 1 en los meses 3-4. Se observaron aumentos de la ALT y de la AST de grado 2 en 10 (5%) y 8 (4%) pacientes, respectivamente, y aumentos de la ALT y de la AST de grado 1 en 47 (24%) y 41 (21%) pacientes, respectivamente. Los aumentos de la ALT y la AST que llevaron a modificaciones de la dosis se produjeron en 10 (5%) y 8 (4%) pacientes, respectivamente. Ningún paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a aumentos de la ALT y de la AST de grado 3-4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

De los 196 pacientes tratados con Vitrakvi, 73 (37%) pacientes tenían de 28 días a 18 años de edad. De estos 73 pacientes, el 40% tenían una edad comprendida entre 28 días y <2 años (n=29), el 41% entre 2 años y <12 años (n=30) y el 19% entre 12 años y <18 años (n=14). El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue concordante en cuanto a tipos de reacciones adversas notificadas con las observadas en la población adulta. La mayoría de las reacciones Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 12 de 25



adversas presentaron una gravedad de grado 1 o 2 (ver Tabla 3) y se resolvieron sin modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento con Vitrakvi. Las reacciones adversas de vómitos (38% frente a 15% en los adultos), reducción del recuento de leucocitos (16% frente a 11% en los adultos), reducción del recuento de neutrófilos (27% frente a 7% en los adultos), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (12% frente a 4% en adultos) fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos.

Pacientes de edad avanzada

De los 196 pacientes de la población de seguridad global que recibieron Vitrakvi, 35 (18%) tenían una edad igual o superior a 65 años y 10 (5%) una edad igual o superior a 75 años. El perfil de seguridad en los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) concuerda con el observado en los pacientes de menor edad. Las reacciones adversas de alteración de la marcha (11% frente a 5% en todos los adultos) fue más frecuente en los pacientes de edad igual o superior a 65 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia limitada con la sobredosis de Vitrakvi. No se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666.

Hospital Posadas – Tel.: (011) 4654 6648- 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), que fue racionalmente diseñado para evitar actividad sobre otras quinasas. La diana de larotrectinib es la familia de proteínas TRK, entre las que se encuentran TRKA, TRKB y TRKC, codificadas por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente. En un amplio panel de ensayos con enzimas purificadas, larotrectinib inhibió a TRKA, TRKB y TRKC con unos valores de CI_{50} comprendidos entre 5 y 11 nM. La única actividad quinasa adicional tuvo lugar en concentraciones 100 veces más altas. En los modelos tumorales *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib demostró actividad antitumoral en células con activación constitutiva de las proteínas TRK resultantes de fusiones de genes, delección de un dominio regulador proteico o en células con sobreexpresión de proteínas TRK.

Los genes de fusión resultantes del reordenamiento cromosómico de los genes humanos *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* llevan a la formación de proteínas de fusión TRK oncogénicas. Estas nuevas

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 13 de 25



proteínas oncogénicas quiméricas resultantes se expresan de forma aberrante impulsando la actividad quinasa constitucional, con la subsiguiente activación de vías de señalización celular descendentes implicadas en la proliferación y la supervivencia de las células y el consiguiente cáncer con fusión positiva de TRK.

Se han observado mutaciones de resistencia adquirida tras la progresión con inhibidores de TRK. Larotrectinib presentó una actividad mínima en las líneas celulares con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa TRKA, incluida la mutación de resistencia adquirida clínicamente identificada, G595R. Entre las mutaciones puntuales del dominio de la quinasa TRKC con resistencia adquirida clínicamente identificada a larotrectinib se encuentran G623R, G696A y F617L.

Se desconocen las causas moleculares a la resistencia primaria a larotrectinib. Es por ello que se desconoce si la presencia de un controlador concomitante oncológico además de una fusión del gen *NTRK* afecta la eficacia de la inhibición TRK. El impacto medido de cualquier alteración genómica concomitante en la eficacia de larotrectinib se incluye más adelante.

Efecto farmacodinámico

Electrofisiología cardíaca

En 36 sujetos adultos sanos tratados con dosis únicas de 100 mg a 900 mg, Vitrakvi no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

La dosis de 200 mg corresponde a una exposición máxima (C_{max}) similar a la observada con larotrectinib 100 mg dos veces al día en el estado estacionario. Se observó un acortamiento del QTcF con la administración de Vitrakvi, con un efecto medio máximo observado entre 3 y 24 horas después de la C_{max}, con una reducción de la media geométrica del QTcF con respecto a la situación basal de -13,2 ms (intervalo: -10 a -15,6 ms). No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Eficacia clínica

Sinopsis de los ensayos

La eficacia y la seguridad de Vitrakvi se estudiaron en tres ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo en pacientes oncológicos adultos y pediátricos (Tabla 4). Los ensayos aún siguen en curso.

En los ensayos 1 y 3 ("SCOUT"), se permitió participar a pacientes con y sin fusión documentada de genes *NTRK*. Los pacientes inscritos en el ensayo 2 ("NAVIGATE") tenían que presentar un cáncer con fusión positiva de TRK. El conjunto de análisis primario combinado de la eficacia incluyó a 164 pacientes con cáncer con fusión positiva de TRK reclutados en estos tres ensayos, con enfermedad medible conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST v1.1), un tumor primario fuera del SNC y tratados con al menos una dosis de larotrectinib en julio de 2019. Estos pacientes tenían que haber recibido tratamiento estándar previo adecuado para su tipo de tumor y estadio de la enfermedad o, en opinión del investigador, Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 14 de 25



tendrían que haber sido sometidos a cirugía radical (como una amputación de un miembro, una resección facial o un procedimiento causante de parálisis) o probablemente no tolerarían o no recibirían un beneficio clínicamente significativo de los tratamientos con pautas de cuidado estándar disponibles en el contexto de una enfermedad avanzada. Las variables principales de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) en régimen de enmascaramiento.

Además, 24 pacientes con tumores primarios del SNC y enfermedad medible en la situación basal recibieron tratamiento en el ensayo 2 (“NAVIGATE”) y en el ensayo 3 (“SCOUT”). Todos los pacientes con tumores primarios del SNC habían recibido tratamiento oncológico previo (cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica previa). El investigador evaluó las respuestas tumorales utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en neuro-oncología (RANO) o RECIST v1.1.

La identificación de las fusiones de los genes *NTRK* se realizó utilizando los métodos de análisis molecular de secuenciación de próxima generación (NGS) en 166 pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en 9 pacientes, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en 12 pacientes y la tecnología Nanostring en 1 paciente, según los procedimientos sistemáticos estipulados en laboratorios certificados.

Tabla 4. Ensayos clínicos que contribuyeron a los análisis de la eficacia en los tumores sólidos y primarios del SNC

Nombre del ensayo, diseño y población de pacientes	Dosis y formulación	Tipos de tumores incluidos en el análisis de la eficacia	N
Ensayo 1 NCT02122913 • Fase 1, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la fase de expansión se requirieron tumores con una fusión en un gen NTRK • Pacientes adultos (≥ 18 años) con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK	Dosis de hasta 200 mg una o dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Tiroides (n=4) Glándula salival (n=3) GIST (n=2) ^a Sarcoma de partes blandas (n=2) CPNM (n=1) ^c Cáncer primario desconocido (n=1)	13
Ensayo 2 “NAVIGATE” NCT02576431 • Estudio “basket” de fase 2	100 mg dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	Tiroides (n=23) ^b Glándula salival (n=18) Sarcoma de partes blandas	105



<p>multinacional, abierto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adultos y pediátricos ≥12 años con tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK 	mg/ml)	<p>(n=16)</p> <p>CPNM (n=11) ^{b, c}</p> <p>Colorrectal (n=8)</p> <p>Primario del SNC (n=7)</p> <p>Melanoma (n=6)</p> <p>Mama, no secretor (n=3)</p> <p>Mama, secretor (n=2)</p> <p>GIST (n=2) ^a</p> <p>Biliar (n=2)</p> <p>Páncreas (n=2)</p> <p>CPM (n=1) ^{b, d}</p> <p>Apéndice (n=1)</p> <p>Sarcoma óseo (n=1)</p> <p>Hepático ^e (n=1)</p> <p>Próstata (n=1)</p>	
<p>Ensayo 3 "SCOUT" NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo fase 1/2, multinacional, abierto, con escalado de dosis y estudio de expansión; en la cohorte de expansión de la fase 2 se requirieron tumores sólidos avanzados con una fusión en un gen NTRK, incluido el fibrosarcoma infantil localmente avanzado • Pacientes pediátricos ≥1 mes a 21 años con cáncer avanzado o tumores primarios del SNC 	Dosis de hasta 100 mg/m ² dos veces al día (cápsulas de 25 mg, 100 mg o solución oral de 20 mg/ml)	<p>Fibrosarcoma infantil (n=32)</p> <p>Sarcoma de partes blandas (n=18)</p> <p>Primario del SNC (n=17)</p> <p>Sarcoma óseo (n=1)</p> <p>Nefroma mesoblástico congénito (n=1)</p> <p>Melanoma (n=1)</p>	70
Número total de pacientes (n)*			188

* constituido por 164 pacientes con evaluación de la respuesta tumoral por parte del CRI y 24 pacientes con tumores primarios del SNC (incluidos astrocitoma, glioblastoma, glioma, tumores glioneuronales, tumores neuronales y neurogliales mixtos y tumor neuroectodérmico primitivo) con evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

^a GIST: tumor del estroma gastrointestinal



^b metástasis cerebrales observadas en 6 pacientes con CPNM, 4 pacientes con cáncer de tiroides, 2 pacientes con melanoma, 1 paciente con CPM y 1 paciente con cáncer de mama (no secretor)

^c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

^d CPM: cáncer de pulmón microcítico

^e carcinoma hepatocelular

Las características basales de los 164 pacientes combinados con tumores sólidos con una fusión de un gen *NTRK* fueron las siguientes: mediana de edad 42 años (intervalo: 0,1-84 años); 34% <18 años de edad y 66% ≥18 años; 77% blancos y 49% varones; ECOG PS 0-1 (86%) o 2 (12%) o 3 (2%). El 94% de los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. De ellos, el 77% habían recibido terapia sistémica previa, con una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa. El 22% de todos los pacientes no habían recibido terapia sistémica previa. De esos 164 pacientes, los tipos de tumores más frecuentemente representados fueron el sarcoma de partes blandas (22%), el fibrosarcoma infantil (20%), el cáncer de tiroides (16%), el tumor de glándulas salivales (13%) y el cáncer de pulmón (8%).

Las características basales de los 24 pacientes con tumores primarios del SNC con una fusión de un gen *NTRK* evaluada por el investigador fueron las siguientes: mediana de edad 8 años (intervalo: 1,3-79 años); 20 pacientes <18 años y 4 pacientes ≥18 años; 19 pacientes blancos y 11 pacientes varones; ECOG PS 0-1 (22 pacientes) o 2 (1 paciente). Todos los pacientes habían recibido tratamiento oncológico previo, definido como cirugía, radioterapia o terapia sistémica. Hubo una mediana de 1 pauta terapéutica sistémica previa recibida.

Resultados de eficacia

En la Tabla 5 y en la Tabla 6 se presentan los resultados de eficacia combinados para la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta en la población de análisis primario (n=164) y después, añadiendo la población con tumores primarios del SNC (n=24), resultando en la población combinada (n=188).

Tabla 5. Resultados combinados de eficacia en los tumores sólidos incluyendo e excluyendo tumores primarios del SNC

Parámetro de eficacia	Análisis de los tumores sólidos excluyendo tumores primarios del SNC (N=164) ^a	Análisis de los tumores sólidos incluyendo tumores primarios del SNC (n=188) ^{a, b}
Tasa de respuesta global (TRG) % (n) [IC del 95 %]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Respuesta completa (RC)	19% (31)	18% (33)
Respuesta quirúrgica completa ^c	5% (8)	4% (8)
Respuesta parcial (RP)	49% (80)	44% (83) ^d



Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta (mediana, meses) [intervalo]	1,84 [0,92; 14,55]	1,84 [0,92; 14,55]
Duración de la respuesta (mediana, meses) [intervalo]	NA [0,0+; 50,6+]	NA [0,0+; 50,6+]
% con una duración \geq 12 meses	76%	74%
% con una duración \geq 24 meses	67%	65%

NA: no alcanzado

+ denota en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1 para los tumores sólidos, excepto los tumores primarios del SNC (164 pacientes).

^b Evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1 para los tumores primarios del SNC (24 pacientes).

^c Una respuesta patológica completa fue una respuesta completa lograda por los pacientes tratados con larotrectinib y sometidos posteriormente a una resección quirúrgica sin células tumorales viables y con márgenes negativos en la evaluación posquirúrgica de la patología. La mejor respuesta prequirúrgica de estos pacientes se reclasificó como respuesta patológica completa tras la intervención conforme a RECIST v1.1.

^d Un 1% adicional (2 pacientes con tumores primarios del SNC) mostró respuestas parciales, a la espera de confirmación.

Tabla 6. Tasa de respuesta global y duración de la respuesta por tipo de tumor

Tipo de tumor	Pacientes (n=188)	TRG		DR		Intervalo (meses)
		%	IC del 95%	meses		
				\geq 12	\geq 24	
Sarcoma de partes blandas ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+
Fibrosarcoma infantil ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Tiroides ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Primario del SNC ^b	24	21%	7%, 42%	NA	NA	1,7+, 10,1+
Glándula salival ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Pulmón ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Colon ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NA	5,4+, 20,7+
Melanoma ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NA	1,9+, 23,2+



Mama ^{a, c}	5	60%	15%, 95%	NA	NA	5,6+, 9,2+
Tumor del estroma gastrointestinal ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Sarcoma óseo ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^a	2	EE, NE	NP	NP	NP	NP
Páncreas ^a	2	EE, EE	NP	NP	NP	NP
Nefroma mesoblástico congénito ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NA	20,8+
Cáncer primario desconocido ^a	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Apéndice ^a	1	EE	NP	NP	NP	NP
Hepático	1	NE	NP	NP	NP	NP
Próstata	1	EP	NP	NP	NP	NP

DR: duración de la respuesta

NP: no procede debido a números pequeños o falta de respuesta

NE: no evaluable

NA: no alcanzado

EP: enfermedad progresiva

EE: enfermedad estable

+ denota respuesta en curso

^a Análisis del comité de revisión independiente conforme a RECIST v1.1

^b Los pacientes con un tumor primario del SNC se valoraron conforme a la evaluación del investigador utilizando los criterios RANO o los criterios RECIST v1.1

^c Con 3 pacientes con cáncer de mama no secretor (1 respuesta completa, 1 respuesta parcial y 1 enfermedad progresiva) y 2 pacientes con cáncer de mama secretor (1 respuesta parcial y 1 enfermedad estable).

Debido a la rareza del cáncer con fusión positiva TRK, se estudió a pacientes con múltiples tipos de tumor con un número limitado de pacientes en algunos de ellos, causando incerteza en la tasa de respuesta global (TRG) estimada por tipo de tumor. La TRG en la población total puede no reflejar la respuesta esperada en un tipo de tumor específico.

En la subpoblación adulta (n=109), la TRG fue del 63%. En la subpoblación pediátrica (n=55), la TRG fue del 91%.



En 165 pacientes con caracterización molecular amplia antes del tratamiento con larotrectinib, la TRG en 79 pacientes que tenían otras alteraciones genómicas además de la fusión al gen *NTRK* fue de 58% y en 86 pacientes sin otras alteraciones genómicas, la TRG fue de 74%.

Conjunto de análisis primario combinado

El conjunto de análisis primario combinado consistió en 164 pacientes y no se incluyeron tumores primarios del SNC. La mediana del tiempo en tratamiento antes de la progresión de la enfermedad fue de 14,7 meses (intervalo: 0,10 a 51,6 meses) basado en el corte de datos de Julio 2019. El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes habían recibido Vitrakvi durante 12 meses o más y el 21% durante 24 meses o más, con el seguimiento aún en curso en el momento del análisis.

En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado, el 76% [IC del 95%: 67, 85] de los pacientes presentaban respuestas de 12 meses o más de duración y un 67% [IC del 95%: 55, 78] de 24 meses o más. El noventa por ciento (90%) [IC del 95%: 85, 95] de los pacientes tratados estaban vivos un año después del inicio del tratamiento y el 82% [IC del 95%: 75, 90] después de dos años sin que se hubiera alcanzado aún la mediana de la supervivencia global. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 33,4 meses en el momento del análisis, con una tasa de supervivencia libre de progresión del 66% [IC del 95%: 58, 74] al cabo de un año y del 58% [IC del 95%: 48, 67] a los dos años.

La mediana del cambio en el tamaño del tumor en el conjunto de análisis primarios combinados fue de una reducción del 68%.

Pacientes con tumores primarios del SNC

En el momento del corte de los datos, en los 24 pacientes con tumores primarios del SNC se observó una respuesta confirmada en 5 pacientes (21%), mostrando 2 de los 24 pacientes (8%) una respuesta completa y 3 pacientes (12,5%) una respuesta parcial. En 2 pacientes (8%) adicionales se observó una respuesta parcial aún no confirmada. Otros 15 pacientes (63%) tenían enfermedad estable. Dos pacientes (8%) tenían enfermedad progresiva. En el momento del corte de los datos, el tiempo de tratamiento oscilaba entre 1,2 y 21,4 meses y se encontraba en curso en 15 de los 24 pacientes, uno de los cuales recibió tratamiento después de la progresión.

Propiedades farmacocinéticas

En los pacientes oncológicos tratados con cápsulas de Vitrakvi, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de larotrectinib se alcanzaron aproximadamente 1 hora después de la administración. La semivida (t_{1/2}) es de aproximadamente 3 horas y el estado estacionario se alcanza en un plazo de 8 días con una acumulación sistémica de 1,6 veces. En la dosis recomendada de 100 mg administrados dos veces al día, las medias aritméticas (\pm desviación estándar) en el estado estacionario de la C_{max} y el AUC diaria en los adultos fueron de 914 \pm 445 ng/ml y 5.410 \pm 3.813 ng*h/ml, respectivamente. Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no es un sustrato ni de OATP1B1 ni de OATP1B3.



Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estas CYPs.

Los estudios *in vitro* indican que larotrectinib no inhibe a los transportadores BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 y MATE2-K en concentraciones clínicamente relevantes y es improbable que afecte al aclaramiento de los sustratos de estos transportadores.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de larotrectinib fue del 34% (intervalo: 32% a 37%) tras una dosis oral única de 100 mg. En sujetos adultos sanos, el AUC de larotrectinib de la formulación en solución oral fue similar a la de la cápsula, con una Cmax un 36% más alta con la formulación en solución oral.

La Cmax de larotrectinib se redujo en aproximadamente un 35% y no hubo ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos tratados con Vitrakvi tras una comida de alto contenido graso y calórico, en comparación con la Cmax y el AUC tras ayuno nocturno.

Efecto de los fármacos elevadores del pH gástrico sobre larotrectinib

La solubilidad de larotrectinib depende del pH. Los estudios *in vitro* muestran que en volúmenes de líquido aplicables al tracto gastrointestinal (GI), larotrectinib es completamente soluble a lo largo de todo el intervalo de pH del tracto GI. Por lo tanto, es improbable que larotrectinib se vea afectado por los fármacos modificadores del pH.

Distribución

El volumen de distribución medio de larotrectinib en sujetos adultos sanos fue de 48 l tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg. La unión de larotrectinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración del fármaco. El cociente de la concentración sangre/plasma fue de aproximadamente 0,9.

Biotransformación

Larotrectinib se metabolizó predominantemente a través de CYP3A4/5 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, larotrectinib inalterado (19%) y un O-glucurónido formado tras la pérdida de la fracción hidroxipirrolidina-urea (26%) fueron los principales componentes farmacológicos radiactivos circulantes.

Eliminación

La semivida de larotrectinib en el plasma de los pacientes con cáncer tratados con 100 mg dos veces al día de Vitrakvi fue de aproximadamente 3 horas. El aclaramiento (Acl) medio de



larotrectinib fue de aproximadamente 34 l/h tras la administración intravenosa de un microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de Vitrakvi.

Excreción

Tras la administración oral de 100 mg de larotrectinib marcado radiactivamente a sujetos adultos sanos, el 58% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 39% en la orina, y cuando se administró una dosis de microtrazador IV junto con una dosis oral de 100 mg de larotrectinib, el 35% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 53% en la orina. La fracción excretada en forma de fármaco inalterado por la orina fue del 29% tras la dosis de microtrazador IV, lo que indica que la excreción renal directa representó un 29% del aclaramiento total.

Linealidad/No linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de larotrectinib tras una dosis única en los sujetos adultos sanos fueron proporcionales a la dosis hasta los 400 mg y ligeramente más altas que proporcionales en dosis de 600 a 900 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En base a un análisis farmacocinético de población, la exposición (C_{max} y AUC) en los pacientes pediátricos (de 1 mes a <3 meses de edad) en la dosis recomendada de 100 mg/m² con un máximo de 100 mg dos veces al día fue tres veces superior a la de los adultos (≥18 años de edad) tratados con la dosis de 100 mg dos veces al día. A la dosis recomendada, el C_{max} en los pacientes pediátricos (≥3 meses a <12 años de edad) fue superior que en adultos, pero el AUC fue similar al de los adultos. Para los pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad, la dosis recomendada podría dar el C_{max} y AUC similar al de los adultos.

Los datos que definen la exposición en niños pequeños (1 mes a <6 años de edad) a la dosis recomendada son limitados (n=33).

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en los pacientes geriátricos. Solo se dispone de datos farmacocinéticos en 2 pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) y en sujetos adultos sanos de control con función hepática normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento del AUC_{0-inf} de larotrectinib en

Vitrakvi cápsulas – CCDS 02

Página 22 de 25



los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave 1,3, 2 y 3,2 veces superior, respectivamente, a la de los sujetos con función hepática normal. Se observó que la Cmax experimentó un ligero aumento de 1,1, 1,1 y 1,5 veces, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio farmacocinético en sujetos con enfermedad renal terminal que necesitaban diálisis y en sujetos adultos sanos de control con función renal normal agrupados por edad, índice de masa corporal y sexo. Todos los sujetos recibieron una dosis única de 100 mg de larotrectinib. Se observó un aumento de la Cmax y el AUC_{0-inf} de larotrectinib por 1,25 y 1,46 veces, respectivamente, en los sujetos con insuficiencia renal frente a los sujetos con función renal normal.

Otras poblaciones especiales

El sexo no pareció influir en la farmacocinética de larotrectinib en un grado clínicamente significativo. No hubo datos suficientes para investigar la potencial influencia de la raza sobre la exposición sistémica a larotrectinib.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

La toxicidad sistémica se evaluó en estudios de administración oral diaria durante un máximo de 3 meses en ratas y monos. Solo se observaron lesiones cutáneas limitantes de la dosis en las ratas y fueron las principales responsables de la morbilidad. No se observaron lesiones cutáneas en los monos.

Los signos clínicos de toxicidad gastrointestinal fueron limitantes de la dosis en los monos. En las ratas, se observó toxicidad grave (STD10) en dosis correspondientes a 1 a 2 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada. No se observó toxicidad sistémica relevante en los monos en dosis correspondientes a >10 veces el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Embriotoxicidad/Teratogenia

Larotrectinib no fue teratógeno ni embriotóxico cuando se administró diariamente durante el periodo de organogénesis a ratas y conejas gestantes en dosis tóxicas para las madres, por ejemplo, correspondientes a 32 veces (ratas) y 16 veces (conejas) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Larotrectinib atraviesa la placenta en ambas especies.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con larotrectinib. En los estudios de toxicidad de 3 meses de duración, larotrectinib no tuvo efecto histológico sobre los órganos reproductores masculinos de ratas y monos en las dosis más altas estudiadas correspondientes a aproximadamente 7 veces



(ratas macho) y 10 veces (monos macho) el AUC humana en la dosis clínica recomendada. Además, larotrectinib no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en las ratas.

En un estudio a dosis repetidas de 1 mes de duración en ratas, se observaron un menor número de cuerpos lúteos, una incidencia aumentada de anestro y una reducción del peso uterino con atrofia uterina; estos efectos fueron reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses de duración en ratas y monos en dosis correspondientes a aproximadamente 3 veces (ratas hembra) y 17 veces (monos hembra) el AUC humana en la dosis clínica recomendada.

Se administró larotrectinib a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Se observó mortalidad antes del destete (antes del DPN 21) en el nivel de dosis altas correspondiente a 2,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. Se constataron efectos sobre el crecimiento y el sistema nervioso en niveles de 0,5 a 4 veces el AUC en la dosis recomendada. El aumento de peso corporal se redujo en los cachorros machos y hembras antes del destete, con un aumento posterior al destete en las hembras al final de la exposición, mientras que en los machos también se constató una reducción de la ganancia de peso corporal después del destete, sin recuperación. La reducción del crecimiento en los machos se asoció a un retraso de la pubertad. Los efectos sobre el sistema nervioso (es decir, alteraciones en la funcionalidad en las patas traseras y, probablemente, aumento del cierre palpebral) mostraron una recuperación parcial. También se notificó una reducción de la tasa de gestación a pesar de un apareamiento normal en el nivel de dosis altas.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con larotrectinib.

Larotrectinib no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en los ensayos de mutagénesis en mamíferos *in vitro*. Larotrectinib fue negativo en la prueba de micronúcleos murinos *in vivo* en la dosis máxima tolerada de 500 mg/kg.

Farmacología de seguridad

La farmacología de seguridad de larotrectinib se evaluó en varios estudios *in vitro* e *in vivo* en los que se analizaron los efectos sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, respiratorio y GI en diversas especies. Larotrectinib no tuvo efecto adverso sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre los intervalos ECG en las telemetrías realizadas a los monos con exposiciones (C_{max}) aproximadamente 6 veces superiores a las exposiciones terapéuticas humanas. Larotrectinib no se asoció a hallazgos neuroconductuales en los animales adultos (ratas, ratones y monos cangrejeros) en una exposición (C_{max}) al menos 7 veces superiores a la exposición humana. Larotrectinib no tuvo efecto sobre la función respiratoria en las ratas en exposiciones (C_{max}) al menos 8 veces superiores a la exposición terapéutica humana. En las ratas, larotrectinib aceleró el tránsito intestinal y aumentó la secreción y acidez gástricas.



PRESENTACIÓN

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellada.

Cada caja contiene un frasco con 56 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantenga el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quién dispone de información más detallada.

©Marca registrada de Bayer AG

Fabricado y envasado por Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, Reino Unido

Acondicionamiento secundario en Orion Corporation / Orion Pharma, Joensuunkatu 7, 24100, Salo Finlandia

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania

Importado y comercializado por:

BAYER SA, Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Versión: CCDS 02

Fecha de última revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO Prod. VITRAKVI, cápsulas EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.07 10:23:13 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59559 - EX-2020-11363802- -APN-DGA#ANMAT

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

N° 59.559

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BAYER AG

Representante en la Argentina: BAYER S.A.

Legajo N°: 6640.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 20 mg / ml.

Forma/s farmacéutica/s: SOLUCION ORAL

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato 24.6 mg/ml (calculo: peso molecular de la base libre/peso de la fórmula de sal=428.44/526.51 24.6 mg/ml de Larotrectinib sulfato es equivalente a 20 mg/ml).

Excipientes: Agua purificada 402.0 mg/ml (Incluye un factor de corrección del principio activo basado en la potencia (existente) y es específico del lote, donde la cantidad de larotrectinib sulfato y la cantidad de agua pueden variar ligeramente por lote. Total principio activo + agua) = 35.55 %p), Hidroxipropil Betadex 174.6 mg/ml, ORA-SWEET que consiste en: (la composición de ORA – SWEET está basada en la información analítica de los lotes de ORA- SWEET 8022395, 7492052 y 7492056): Agua purificada 229.8 mg/ml, Sacarosa 295.4 mg/ml, Glicerina (syn: Glicerol) 28.5 mg/ml, Sorbitol 21.8 mg/ml, Saborizante (syn: Saborizante citrus frutal) 0.6 mg/ml, Ácido cítrico 2.5 mg/ml, Fosfato de sodio (fosfato de sodio monobásico) 2.9 mg/ml, Metilparabeno (Metilparahidroxibenzoato) 0.2 mg/ml, Sorbato de Potásico 0.4 mg/ml, Citrato sódico, dihidratado, granular 11.9 mg/ml, Sabor tipo natural de enmascaramiento 231*12 (Glicerina, ingredientes saborizantes naturales) 1.2 mg/ml, Sabor tipo natural de enmascaramiento del amargor 231*39 (Glicerina, ingredientes saborizantes naturales) 2.4 mg/ml, Sabor de enmascaramiento del amargor, nat.; código del producto 936.0504U (Propilenglicol, sabor natural) 0.6 mg/ml, Sabor modificador del gusto FONATECH, nat.; código del producto 936.1204U (Propilenglicol, glicerina, sabor natural) 0.6 mg/ml.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de vidrio ámbar (Tipo III) con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños con revestimiento de sellado de polietileno (PE).

Presentación: Frasco de vidrio con 100 ml de solución oral.

Contenido por unidad de venta: Frasco de vidrio con 100 ml de solución oral.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2° C y 8° C. No congelar. Una vez abierto el envase se debe utilizar el medicamento en un plazo de 30 días luego de su apertura.

Condición de expendio: Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuuKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 25 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CÁPSULAS

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato (El principio activo larotrectinib se suministra como sulfato. Las concentraciones se expresan con relación al componente activo, que es la base libre de larotrectinib. El factor de conversión para calcular el contenido de base libre a partir de la sal es 0.814) 25mg (25 mg de larotrectinib equivalen a 30.7 mg de sulfato de larotrectinib).

Excipientes: composición de la cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio 2.91%/cápsula, Gelatina 97.09%/cápsula; composición cualitativa de la tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: Goma laca c.s., Laca de aluminio índigo carmín c.s., Dióxido de titanio c.s., Propilenglicol c.s., Dimeticona c.s.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de plástico a prueba de niños, de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellado.

Presentación: 56 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: de 25 mg envases por 56 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Condición de expendio: Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina

quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuuKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

Nombre comercial: VITRAKVI.

Nombre/s genérico/s: LAROTRECTINIB

Concentración/es: LAROTRECTINIB 100 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CÁPSULAS

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Larotrectinib sulfato (El principio activo larotrectinib se suministra como sulfato. Las concentraciones se expresan con relación al componente activo, que es la base libre de larotrectinib. El factor de conversión para calcular el contenido de base libre a partir de la sal es 0.814) 100 mg (100 mg de larotrectinib equivalen a 122.9 mg de sulfato de larotrectinib).

Excipientes: composición de la cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio 2.91%/cápsula, Gelatina 97.09%/cápsula; composición cualitativa de la tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: Goma laca c.s., Laca de aluminio índigo carmín c.s., Dióxido de titanio c.s., Propilenglicol c.s., Dimeticona c.s.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de plástico a prueba de niños, de polietileno de alta densidad (HDPE), con una cápsula de cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y lámina de polietileno (PE) termosellado.

Presentación: 56 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: de 100 mg envases por 56 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Condición de expendio: Bajo Receta Archivada.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01XE53.

Indicación/es autorizada/s: VITRAKVI / Larotrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Kinase [NTRK]). Con una enfermedad localmente avanzada. Metástasica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador del granel y envase primario:

Razón social: Peen Pharmaceutical Services Limited.

Domicilio del establecimiento elaborador: Unit 23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA Reino Unido.

b) Elaborador en envase secundario:

Razón social: Orion Corporation / Orion Pharma.

Domicilio del establecimiento elaborador: JoensuuKatu 7, 24100 Salo Finlandia.

Procedencia: Finlandia / Alemania.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

El presente Certificado tendrá una validez de UN (1) año a partir de la fecha en el impresa.

DI-2021-8037-APN-ANMAT#MS

EX-2020-11363802-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica

Date: 2021.11.01 17:10:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica

Date: 2021.11.01 17:10:26 -03:00