

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VITRAKVI® 20 mg/mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oral çözeltinin her mL'si 20 mg larotrektrinibe eşdeğer 24,6 mg larotrektrinib sülfat içerir.

Bilinen etkisi olan yardımcı maddeler:

Oral çözeltinin her mL'si;

Sukroz	295 mg
Sorbitol	22 mg
Propilen glikol	1,2 mg
Metil parahidroksibenzoat	0,2 mg içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Berrak, sarı ila turuncu renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VITRAKVI, Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz (NTRK) gen füzyonlu, lokal ileri veya metastatik solid tümörleri olup en az bir basamak tedavi ile progresyon gelişmiş ve tatmin edici tedavi seçeneği olmayan, pediatrik ve performans durumu ECOG 0-3 olan erişkin hastalarda monoterapi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VITRAKVI tedavisi, antikanser tedavilerinin uygulanmasında deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

VITRAKVI ile tedaviye başlamadan önce, tümör numunesinde *NTRK* gen füzyonunun varlığı valide edilmiş bir test ile teyit edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Erişkinler için önerilen doz, hastalık ilerleyene kadar veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar günde iki kez 100 mg larotrektrinibdir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda doz uygulaması vücut yüzey alanına göre yapılmaktadır. Pediyatrik hastalarda önerilen doz, hastalık ilerleyene kadar veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar doz başına en fazla 100 mg olmak üzere günde iki kez 100 mg/m² larotrektinibdir.

Unutulan doz

Bir dozun unutulması halinde, hasta unutulmuş dozu telafi etmek için aynı anda iki doz almamalıdır. Hastaların takip eden dozu planlanan zamanda alması gerekmektedir. Bir dozu aldıktan sonra hastanın kusması halinde, hasta bunu telafi etmek üzere ek doz almamalıdır.

Doz ayarlaması

Tüm 2. Derece advers reaksiyonlar için, sürekli doz uygulanması uygun olabilir bununla birlikte toksisitenin kötüleşmemesini sağlamak için hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir. İkinci Derece ALT ve/veya AST artışı olan hastalar, dozun kesilmesinin veya azaltılmasının gerekli olup olmadığını belirlemek için 2. Derece toksisite gözlemlendikten sonra düzeline kadar her bir ila iki haftada bir seri laboratuvar değerlendirmesi ile takip edilmelidir.

3. ve 4. Derece advers reaksiyonlar için:

- Advers reaksiyon başlangıç ya da 1. Dereceye gelene kadar veya düzeline kadar VITRAKVI'ye ara verilmelidir. Dört hafta içinde düzelme meydana gelirse bir sonraki doz ayarlamasından devam edilir.
- Bir advers reaksiyonun 4 hafta içinde düzelmemesi durumunda VITRAKVI kalıcı olarak bırakılmalıdır.

VITRAKVI için advers reaksiyonlara yönelik önerilen doz ayarlamaları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: VITRAKVI için advers reaksiyonlara yönelik önerilen doz ayarlamaları

Doz ayarlaması	Erişkin hastalar ve vücut yüzey alanı en az 1.0 m ² olan pediyatrik hastalar	Vücut yüzey alanı 1.0 m ² 'den az olan pediyatrik hastalar
Birinci	Günde iki defa 75 mg	Günde iki defa 75 mg/m ²
İkinci	Günde iki defa 50 mg	Günde iki defa 50 mg/m ²
Üçüncü	Günde bir defa 100 mg	Günde iki defa 25 mg/m ² ^a

^a Günde iki defa 25 mg/m² olarak dozlanan pediyatrik hastalar, tedavi sırasında vücut yüzey alanları 1.0 m²'den fazla olsa dahi bu dozda kalmalıdır. Üçüncü doz ayarlamasında maksimum doz günde iki defa 25 mg/m² olmalıdır.

Üç doz ayarlamasının ardından VITRAKVI'yi tolere edemeyen hastalarda VITRAKVI kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Uygulama şekli:

VITRAKVI oral yoldan kullanım içindir.

VITRAKVI, eşdeğer oral biyoyararlanımı olan kapsül ya da oral çözelti şeklinde mevcuttur ve birbirlerinin yerine kullanılabilir.

Oral çözelti, 1 mL veya 5 mL hacimli bir oral enjektör kullanılarak ağızdan ya da bir nazogastrik besleme tüpü kullanılarak enteral olarak uygulanmalıdır.

- 1 mL'nin altındaki dozlar için 1 mL oral enjektör kullanılmalıdır. Hesaplanan doz hacmi en

- yakın 0,1 mL'ye yuvarlanmalıdır.
- 1 mL ve üzeri dozlar için 5 mL oral enjektör kullanılmalıdır. Doz hacmi en yakın 0,2 mL'ye yuvarlanmalıdır.
 - VITRAKVI, nazogastrik besleme tüpü vasıtasıyla verildiğinde formül mamalar ile karıştırılmamalıdır. Formül mamayla karıştırılması tüpte tıkanıklığa yol açabilir.
 - Oral enjektörlerin ve besleme tüplerinin kullanımına yönelik talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Oral çözelti yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir ancak greyfurt ya da greyfurt suyuyla birlikte alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

VITRAKVI'nin başlangıç dozu, orta (Child-Pugh B) ile ciddi (Child-Pugh C) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda %50 oranında azaltılmalıdır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulama

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulama gerekliyse, VITRAKVI dozu %50 azaltılmalıdır. İnhibitör alımı 3 ila 5 eliminasyon yarılanma ömrü boyunca bırakıldıktan sonra, VITRAKVI'ye, CYP3A4 inhibitörüne başlanmadan önce alınan doz ile tekrar başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tümör türlerinde etkililik

VITRAKVI'nin faydası, tümörleri *NTRK* gen füzyonu sergileyen, oldukça küçük bir hasta popülasyonunu kapsayan tek kollu çalışmalarda kanıtlanmıştır. VITRAKVI'nin olumlu etkileri, sınırlı sayıda bir tümör tiplerinde genel yanıt oranı ve yanıt süresi esas alınarak gösterilmiştir. Etki, eşzamanlı genetik değişikliklerin yanı sıra tümör tipine bağlı olarak kantitatif olarak farklı olabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, VITRAKVI sadece, klinik faydanın kanıtlandığı başka tedavi seçeneklerinin bulunmadığı ya da bu tür tedavi seçeneklerinin tükendiği (yani tatmin edici tedavi seçeneği bulunmuyorsa) durumlarda kullanılmalıdır.

Nörolojik reaksiyonlar

Larotreklinib alan hastalarda, sersemlik, yürüme güçlüğü ve parestezi gibi nörolojik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nörolojik reaksiyonların çoğunluğu tedavinin ilk üç ayı içinde ortaya çıkmıştır. Bu semptomların şiddetine ve kalıcılığına bağlı olarak VITRAKVI dozuna ara verilmesi, azaltılması veya bırakılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Transaminaz yükselmesi

Larotreklinib alan hastalarda ALT ve AST artışı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ALT ve AST artışların çoğunluğu tedavinin ilk 3 ayı içinde ortaya çıkmıştır.

Transaminaz yükselmesi görülen hastalarda daha sık test gerçekleştirilecek şekilde ilk dozdan önce, ilk 3 aylık tedavi boyunca her ay, ardından tedavi boyunca periyodik olarak ALT ve AST dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonu değerlendirmeleri takip edilmelidir. Şiddete bağlı olarak VITRAKVI'ye ara verilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir. Ara verilirse, tekrar başladığında VITRAKVI dozu ayarlanmalıdır edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4/P-gp indükleyiciler ile birlikte uygulama

Azalan maruziyet riski nedeniyle, güçlü veya orta güçte CYP3A4/P-gp indükleyicilerin VITRAKVI ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kadınlarda ve erkeklerde kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, VITRAKVI alırken ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az bir ay boyunca etkinliği yüksek bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan ve gebe olmayan kadın partneri olan üreme potansiyeli bulunan erkeklere, VITRAKVI ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki en az bir ay boyunca etkinliği yüksek bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Bazı yardımcı maddeler ile ilgili önemli bilgi

Sukroz: Dişlere zararlı olabilir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

Sorbitol: Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün 5 mL başına 1 mmol'den (23 mg) az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

Propilen glikol: Etanol gibi herhangi bir alkol dehidrojenaz substratı ile birlikte verilmesi yenidoğanlarda ciddi advers etkileri tetikleyebilir.

Parahidroksibenzoat: Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların larotreklinib üzerindeki etkileri

CYP3A, P-gp ve BCRP inhibitörlerinin larotreklinib üzerindeki etkisi

Larotreklinib, sitokrom P450 (CYP) 3A, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanserine direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır. VITRAKVI'nin güçlü CYP3A inhibitörleri, P-gp ve BCRP inhibitörleri (örn., atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin, troleandomisin, vorikonazol veya greyfurt) ile birlikte kullanılması larotreklinib plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı erişkin bireylerden elde edilen klinik veriler, tek bir 100 mg VITRAKVI dozunun 7 gün boyunca günde bir kez 200 mg itrakozanol (güçlü bir CYP3A inhibitörü ve P-gp ve BCRP inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının, larotrekatinib C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla 2,8 kat ve 4,3 kat artırdığını göstermektedir.

Sağlıklı erişkin bireylerden elde edilen klinik veriler, tek bir 100 mg VITRAKVI dozunun tek bir 600 mg rifampin dozu (bir P-gp ve BCRP inhibitörü) ile birlikte uygulanmasının larotrekatinib C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla 1,8 kat ve 1,7 kat artırdığını göstermektedir.

CYP3A ve P-gp indükleyicilerin larotrekatinib üzerindeki etkisi

VITRAKVI'nin güçlü veya orta derecede CYP3A ve P-gp indükleyiciler (örn., karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin veya St. John's Wort) ile birlikte kullanımı larotrekatinib plazma konsantrasyonlarını düşürebilir ve bu nedenle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Sağlıklı erişkin bireylerden elde edilen klinik veriler, tek bir 100 mg VITRAKVI dozunun 11 gün boyunca günde bir kez 600 mg rifampin (güçlü bir CYP3A ve P-gp indükleyici) ile birlikte uygulanmasının larotrekatinib C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla %71 ve %81 oranında azalttığını göstermektedir. Orta derecede indükleyicilerin etkisine ilişkin klinik veriler mevcut olmamasına karşın larotrekatinib maruziyetinde azalma beklenmektedir.

Larotrekatinibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Larotrekatinibin CYP3A substratları üzerindeki etkileri

Sağlıklı erişkin bireylerden elde edilen klinik veriler, VITRAKVI'nin (10 gün boyunca günde iki kez 100 mg) birlikte verilmesinin tek başına midazolam ile karşılaştırıldığında oral midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini 1,7 kat artırdığını göstermektedir, bu da larotrekatinibin zayıf bir CYP3A inhibitörü olduğunu ortaya koymaktadır.

VITRAKVI alan hastalarda, dar terapötik aralığa sahip CYP3A substratların (örn., alfentanil, siklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus veya takrolimus) eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eğer VITRAKVI alan hastalarda dar terapötik aralığa sahip bu CYP3A substratlarının eşzamanlı kullanımı gerekiyorsa, advers reaksiyonlar nedeniyle CYP3A substratlarının dozlarının azaltılması gerekebilir.

Larotrekatinibin CYP2B6 substratları üzerindeki etkisi

In vitro çalışmalar, larotrekatinibin CYP2B6'yı indüklediğini göstermektedir. Larotrekatinibin CYP2B6 substratları (örn., bupropiyon, efavirenz) ile birlikte kullanımı, bunların maruziyetini azaltabilir.

Larotrekatinibin diğer taşıyıcı substratlar üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar, larotrekatinibin bir OATP1B1 inhibitörü olduğunu göstermektedir. OATP1B1 substratları ile etkileşimi araştırmak için herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir. Bu nedenle, larotrekatinibin OATP1B1 substratları (örn., valsartan, statinler) ile birlikte kullanımının bunların maruziyetini artırma ihtimali göz ardı edilemez.

Larotrekatinibin PXR tarafından regüle edilen enzimlerin substratları üzerindeki etkisi

In vitro çalışmalar, larotrekatinibin PXR tarafından regüle edilen enzimlerin (örn., CYP2C ailesi ve UGT) zayıf indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Larotrekatinibin CYP2C8, CYP2C9 veya CYP2C19 substratları (örn., repaglinid, varfarin, tolbutamid veya omeprazol) ile birlikte kullanımı bunların maruziyetini azaltabilir.

Hormonal kontraseptifler

Halihazırda larotrektinibin sistemik etkili hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, sistemik etkili hormonal kontraseptif kullanan kadınlara ek olarak bir bariyer metodu doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkeklerde ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etki mekanizmasına dayanarak, gebe kadınlara larotrektinib uygulanırken fetal zarar göz ardı edilemez. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, VITRAKVI ile tedaviye başlamadan önce gebelik testi yaptırmalıdır.

Üreme potansiyeli olan kadınlara, VITRAKVI tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az bir ay boyunca etkinliği yüksek bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. Halihazırda larotrektinibin sistemik etkili hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı bilinmediğinden, sistemik etkili hormonal kontraseptif kullanan kadınlara ek olarak bir bariyer metodu doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan ve gebe olmayan kadın partneri olan üreme potansiyeli bulunan erkeklerle, VITRAKVI ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki en az bir ay boyunca etkinliği yüksek bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Gebelik dönemi

Larotrektinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yürütülen araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Önlem olarak, gebelik sırasında VITRAKVI kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Laktasyon dönemi

Larotrektinibin/metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Yenidoğanlarda/infantlarda risk göz ardı edilmemelidir.

VITRAKVI tedavisi sırasında ve son dozu takip eden 3 gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Larotrektinibin fertilite üzerinde etkisi ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Tekrarlı-doz toksisite çalışmalarında fertilite üzerinde ilgili bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VITRAKVI araç ve makine kullanımı üzerinde orta seviyede etkiye sahiptir. Larotrektinib alan hastalarda, tedavinin ilk 3 ayında genellikle 1. ve 2. Derece sersemlik ve yorgunluk bildirilmiştir. Bu, bu süre zarfında araç ve makine kullanımı yeteneğini etkileyebilir. Hastalara VITRAKVI tedavisinin kendilerini olumsuz etkilemediğinden emin oluncaya kadar, araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

VITRAKVI'nin en yaygın advers ilaç reaksiyonları (\geq %20) azalan sıklık sıralamasına göre ALT artışı (%31), AST artışı (%29), kusma (%29), konstipasyon (%28), yorgunluk (%26), bulantı (%25), anemi (%24), sersemlik (%23) ve kas ağrısı (%20) olmuştur.

Advers reaksiyonların çoğunluğu 1. veya 2. Derece olmuştur. Dördüncü Derece, nötrofil sayısında azalma (%2), ALT artışı (%1) AST artışı, lökosit sayısında azalma ve kan alkalin fosfatazda artış (her birinde $<$ %1) advers reaksiyonları için bildirilen en yüksek derecedir. Anemi, kilo artışı, yorgunluk, sersemlik, parestezi, kas güçsüzlüğü, bulantı, miyalji, yürüme güçlüğü ve kusma advers reaksiyonları için bildirilen en yüksek derece, 3. Derece olmuştur. Bildirilen 3. Derece advers reaksiyonların tamamı, anemi haricinde (%7) hastaların %5'inden daha azında ortaya çıkmıştır.

Tedavi gerektiren advers reaksiyonlar için VITRAKVI'nin kalıcı olarak bırakılması, hastaların %2'sinde meydana gelmiştir (her biri birer vaka olmak üzere, ALT artışı, AST artışı, yürüme güçlüğü, nötrofil sayısında azalma). Dozun azaltılmasına yol açan advers reaksiyonların çoğunluğu tedavinin ilk üç ayında meydana gelmiştir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

VITRAKVI'nin güvenliliği, Çalışma 1, Çalışma 2 ("NAVIGATE") ve Çalışma 3 ("SCOUT") olmak üzere, devam eden üç klinik çalışmadan birinde, TRK füzyonu-pozitif 248 kanser hastasında değerlendirilmiştir. Genel güvenlilik popülasyonu (n=248) için medyan tedavi süresi 12,5 ay (aralık: 0,03 ila 57,5) olmuştur. Güvenlilik popülasyonu karakteristikleri, medyan yaşı 32,5 olan (aralık: 0,1, 84) hastalardan oluşup bu hastaların %39'u pediyatrik hastalardır.

VITRAKVI ile tedavi edilen hastalarda (n= 248) bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları, Sistem Organ Sınıfı'na göre sınıflandırılmıştır. Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Tablo 2: Önerilen dozda VITRAKVI ile tedavi edilen TRK füzyonu-pozitif kanser hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları (genel güvenlilik popülasyonu, n= 248)

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Tüm Dereceler	3. ve 4. Derece
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)	
	Yaygın		Anemi Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) ^a

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Tüm Dereceler	3. ve 4. Derece
	Yaygın olmayan		Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Sersemlik	
	Yaygın	Yürüme güçlüğü Parestezi	Sersemlik Parestezi Yürüme güçlüğü
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Konstipasyon Kusma	
	Yaygın	Disguzi ^b	Kusma
	Yaygın olmayan		Bulantı
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Miyalji	
	Yaygın	Kaslarda güçsüzlük	Miyalji Kaslarda güçsüzlük
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	
	Yaygın		Yorgunluk
Araştırmalar	Çok yaygın	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı Aspartat aminotransferaz (AST) artışı Kilo artışı (Anormal kilo alımı)	
	Yaygın	Kan alkalin fosfataz artışı	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı ^a Aspartat aminotransferaz (AST) artışı ^a Kilo artışı (Anormal kilo alımı)
	Yaygın olmayan		Kan alkalin fosfataz artışı

^a 4. Derece reaksiyonlar bildirilmiştir.

^b ADR disguzi, “disguzi” ve “tat bozukluğu” tercih edilen terimlerini içermektedir.

Tablo 3: Önerilen dozda VITRAKVI ile tedavi edilen TRK füzyonu-pozitif pediatrik kanser hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları (n= 98); tüm dereceler

Sistem organ sınıfı	Sıklık	İnfantlar ve yeni yürümeye başlayan çocuklar (n= 35)^a	Çocuklar (n= 45)^b	Ergenler (n= 18)^c	Pediatrik hastalar (n= 98)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)	Anemi Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)	Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)	Anemi Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) Lökosit sayısında azalma (Lökopeni)
	Yaygın			Anemi	
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın			Sersemlik	
	Yaygın	Sersemlik	Sersemlik Parestezi Yürüme güçlüğü	Parestezi	Sersemlik Parestezi Yürüme güçlüğü
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Konstipasyon Kusma	Bulantı Konstipasyon Kusma	Bulantı Kusma	Bulantı Konstipasyon Kusma
	Yaygın		Disguzi	Konstipasyon	Disguzi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın		Miyalji Kaslarda güçsüzlük	Miyalji Kaslarda güçsüzlük	Miyalji Kaslarda güçsüzlük
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	Yorgunluk	Yorgunluk	Yorgunluk
Araştırmalar	Çok yaygın	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı Aspartat aminotransferaz (AST) artışı Kilo artışı (Anormal kilo alımı) Kan alkalen	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı Aspartat aminotransferaz (AST) artışı Kilo artışı (Anormal kilo alımı)	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı Aspartat aminotransferaz (AST) artışı Kan alkalen fosfataz artışı Kilo artışı (Anormal kilo	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı Aspartat aminotransferaz (AST) artışı Kilo artışı (Anormal kilo alımı) Kan alkalen

Sistem organ sınıfı	Sıklık	İnfantlar ve yeni yürümeye başlayan çocuklar (n= 35) ^a	Çocuklar (n= 45) ^b	Ergenler (n= 18) ^c	Pediyatrik hastalar (n= 98)
		fosfataz artışı		alımı)	fosfataz artışı
	Yaygın		Kan alkalen fosfataz artışı		

^a İnfantlar/yeni yürümeye başlayan çocuklar (28 günlük ila 23 aylık): dört tane 4. Derece Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) reaksiyonu ve bir tane Kan alkalen fosfataz artışı bildirilmiştir. 3. Derece reaksiyonlar on Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni) vakasını, üç anemi vakasını, üç kilo artışı vakasını (anormal kilo alımı) ve bir ALT artışı ve kusma vakasını içermektedir.

^b Çocuklar (2 ila 11 yaş): bir tane 4. Derece Lökosit sayısında azalması bildirilmiştir. Altı vaka bildirilmiş olan 3. Derece Nötrofil sayısında azalma (Nötropeni), iki vaka Anemi, her birinden bir vaka bildirilmiş olan ALT artışı, AST artışı, Yürüme güçlüğü, Kusma, Parestezi ve Miyalji olmuştur.

^c Ergenler (12 ila < 18 yaş): 3. ve 4. Derece reaksiyon bildirilmemiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Nörolojik reaksiyonlar

Genel güvenilirlik veri tabanında (n= 248), gözlemlenen en yüksek nörolojik advers reaksiyon seviyesi, sersemliği (iki hasta, %1), paresteziyi (üç hasta, %1) ve yürüme güçlüğü (bir hasta, <%1) içeren ve hastaların beşinde (%3) görülen 3. Derece olmuştur. Genel insidans sersemlik için %23, parestezi için %7 ve yürüme güçlüğü için %4 olmuştur. Doz ayarlamalarına neden olan nörolojik reaksiyonlar sersemliği (%1) ve paresteziyi (%1) içerir. Bir hasta, 3. Derece yürüme güçlüğü nedeni ile tedaviyi kalıcı olarak bırakmıştır. Biri dışında tüm vakalarda, doz azaltılması gereken anti-tümör aktivitesi kanıtı olan hastalar, azaltılmış bir dozda ve/veya programda devam edebilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Transaminaz artışları

Genel güvenilirlik veri tabanında (n= 248), gözlemlenen en yüksek seviye transaminaz artışı 3 hastada (%1) ve 2 hastada AST artışı (%1) 4. Derece ALT artışı olmuştur. 3. Derece ALT artışı 11 (%4) hastada ve 3. Derece AST artışı 10 (%4) hastada görülmüştür. 3. Derece artışların çoğunluğu tedavinin ilk üç ayında görülen ve 3-4 aya kadar 1. Dereceye düşen geçici artışlar olmuştur. 2. Derece ALT ve AST artışları sırasıyla 18 (%7) hastada ve 20 (%8) hastada ve 1. Derece ALT ve AST artışları da sırasıyla 122 (%49) ve 115 (%46) hastada gözlemlenmiştir.

Doz ayarlamasına neden olan ALT ve AST artışları sırasıyla 13 (%5) hastada ve 12 (%5) hastada görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). 3. ila 4. Derece ALT ve AST artışları nedeniyle hiçbir hasta tedaviyi kalıcı olarak bırakmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

VITRAKVI ile tedavi edilen 248 hastanın 98'i (%40) 28 günlük ila 18 yaş aralığındadır. Bu 98 hastanın %36'sı 28 günlük ila 2 yaş aralığında (n= 35), %46'sı 2 yaş ila 12 yaş aralığında (n= 45) ve %18'i 12 yaş ila 18 yaş aralığındadır (n= 18). Pediyatrik popülasyonda (18 yaşından küçük) güvenilirlik profili, erişkin popülasyonda gözlemlenen advers reaksiyonların tipleri ile uyumludur. Advers reaksiyonların çoğunluğu 1. veya 2. Derece şiddetindedir (bkz. Tablo 3) ve

VITRAKVI doz ayarlaması veya tedaviye ara verme olmaksızın düzelmiştir. Kusma (erişkinlerde %16'ya karşı %48), lökosit sayısında azalma (erişkinlerde %9'a karşı %17), nötrofil sayısında azalma (erişkinlerde %6'ya karşı %31) ve kan alkalin fosfataz artışı (erişkinlerde %5'e karşı %13) advers reaksiyonları erişkinlerle karşılaştırıldığında pediyatrik popülasyonda daha sık görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon:

VITRAKVI alan genel güvenilirlik popülasyonundaki 248 hastanın 40'ı (%16) 65 yaş ve üzerindedir ve 11'i (%4) 75 yaş ve üzerindedir. Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) güvenilirlik profili daha genç hastalarda görülenler ile tutarlıdır. Baş dönmesi (tüm erişkinlerde %35'e karşı %48), anemi (tüm erişkinlerde %24'e karşı %38), kaslarda güçsüzlük (tüm erişkinlerde %12'ye karşı %23), ve yürüme güçlüğü (tüm erişkinlerde %5'e karşı %10) 65 yaş ve üstü hastalarda daha sık görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

VITRAKVI ile sınırlı doz aşımı deneyimi bulunmaktadır. Doz aşımı semptomları belirlenmemiştir. Doz aşımı durumunda, hekimlerin genel destekleyici önlemleri almaları ve semptomatik tedavi uygulamaları gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar, antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EX12

Etki mekanizması

Larotrektrinib, hedef dışı kinazlar ile aktiviteyi engellemek üzere rasyonel bir şekilde tasarlanmış adenosin trifosfat (ATP)-kompetitif ve selektif tropomiyosin reseptör kinaz inhibitörüdür. Larotrektrinibin hedefi sırasıyla *NTRK1*, *NTRK2* ve *NTRK3* genleri tarafından kodlanan TRKA, TRKB ve TRKC dahil olmak üzere, TRK protein ailesidir. Geniş bir saflaştırılmış enzim testleri grubunda, larotrektrinib, TRKA, TRKB ve TRKC'yi 5-11 nM arası IC₅₀ değerleriyle inhibe etmiştir. Diğer tek kinaz aktivitesi 100 kat daha yüksek konsantrasyonlarda meydana gelmiştir. *İn vitro* ve *in vivo* tümör modellerinde larotrektrinib, gen füzyonundan, bir protein düzenleyici domenin silinmesinden kaynaklanan TRK proteinleri konstitütif aktivasyonuna sahip hücrelerde ya da aşırı TRK protein ekspresyonu olan hücrelerde antitümör aktivite göstermiştir.

İnsan genleri *NTRK1*, *NTRK2* ve *NTRK3*'ün kromozomal yeniden düzenlenmesinden kaynaklanan çerçeve içi gen füzyonu olayları, onkojenik TRK füzyon proteinlerinin oluşumuna neden olur. Sonuçta ortaya çıkan bu yeni kimerik onkojenik proteinler anormal bir şekilde eksprese edilir ve konstitütif kinaz aktivitesine yol açarak akabinde hücre proliferasyonu ve sağ kalımında yer alan aşağı yönde hücre sinyalleşme yollarını aktive ederek TRK füzyonu pozitif kansere neden olur.

TRK inhibitörlerinde progresyonun ardından edinilmiş direnç mutasyonları gözlenmiştir. Larotrektrinib, klinik olarak tanımlanan edinilmiş direnç mutasyonu G595R dahil olmak üzere TRKA kinaz domeninde nokta mutasyonları olan hücre hatlarında minimal aktiviteye sahiptir. Larotrektrinibe karşı klinik olarak tanımlanmış, edinilmiş dirence sahip TRKC kinaz domenindeki nokta mutasyonlarına G623R, G696A ve F617L dahildir.

Larotrektrinibe primer direncin moleküler sebepleri bilinmemektedir. Bu sebeple, *NTRK* gen füzyonuna ek olarak, onkojenik faktör varlığının TRK inhibisyonunu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Eşzamanlı herhangi bir genomik alterasyonun, larotrektrinib etkililiği üzerindeki ölçülen etkisi aşağıda verilmiştir (bkz. Klinik etkililik).

Farmakodinamik etki

Kardiyak elektrofizyoloji

Yüz mg'dan 900 mg'a değişen tek doz verilen 36 sağlıklı erişkin bireyde VITRAKVI, QT aralığını klinik açıdan anlamlı ölçüde uzatmamıştır.

200 mg dozu, kararlı durumda günde iki kez 100 mg larotrektrinib ile gözlemlenene benzer bir doruk maruziyetine (C_{maks}) karşılık gelir. VITRAKVI doz uygulamasıyla, maksimum ortalama etkinin C_{maks} 'ın ardından 3 ile 24 saat arasında ve QTcF'te başlangıç değerinden -13,2 msn'lik (aralık -10 ila -15,6 msn) bir geometrik ortalama azalma gözlemlenmesiyle QTcF'te bir kısalma gözlemlenmiştir. Bu bulgunun klinik önemi tespit edilmemiştir.

Klinik etkililik

Çalışmaların genel özeti

VITRAKVI'nin etkililiği ve güvenliliği üç tane çok merkezli, açık etiketli, tek kollu klinik çalışmada erişkin ve pediyatrik kanser hastalarında çalışılmıştır (Tablo 4). Çalışmalar, halen devam etmektedir.

Çalışma 1 ve Çalışma 3 ("SCOUT")'e *NTRK* gen füzyonu belgelenmiş olan ve olmayan hastaların katılmasına izin verilmiştir. Çalışma 2'ye ("NAVIGATE") kaydedilen hastaların TRK-füzyonu pozitif kanseri olması gerekmiştir. Birleştirilmiş etkililik primer analiz grubu, Temmuz 2020'den itibaren RECIST v1.1 ile değerlendirilen ölçülebilir hastalığı olan, primer olmayan santral sinir sistemi (SSS) tümörü olan ve en az bir doz larotrektrinib almış, üç çalışmaya kaydedilmiş TRK-füzyonu pozitif kanseri olan 192 hastayı içermektedir. Bu hastaların daha önce tümör türlerine ve hastalığın aşamasına uygun standart tedavi görmüş olması ya da araştırmacının görüşüne göre ilerlemiş hastalık tablosunda mevcut standart bakım tedavilerinden klinik açıdan anlamlı bir fayda sağlamaları veya tolere etmeleri muhtemel olmayacak ya da radikal bir cerrahi prosedürden geçmesi gerekecek (uzuv amputasyonu, yüz rezeksiyonu veya paralize sebep olan prosedür gibi) hastalar olması gerekmiştir. Ana etkililik sonuç ölçümleri, kör bağımsız bir inceleme komitesi (BIRC) tarafından belirlenen genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DOR) olmuştur. Ayrıca, başlangıç anında primer SSS tümörü ve ölçülebilir hastalığı olan 33 hasta, Çalışma 2 ("NAVIGATE") ve Çalışma 3'te ("SCOUT") tedavi edilmiştir. 33 primer SSS tümörü hastasından otuz ikisi daha önce kanser tedavisi görmüştür (cerrahi, radyoterapi ve/veya önceki sistemik tedavi). Tümör yanıtları, RANO veya RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

NTRK gen füzyonlarının tanımlanması moleküler test yöntemlerine dayanmaktadır: yeni nesil sekanslama (NGS) 196 hastada, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) 12 hastada, floresan *in situ*

hibridizasyon (FISH) 14 hastada ve Nanostring, Sanger dizilimi ve Kromozom Mikroarray her 1 hastada gerçekleştirildiği şekilde kullanılmıştır.

Tablo 4: Solid ve primer SSS tümörlerinde etkililik analizine katkıda bulunan klinik çalışmalar

Çalışma adı, tasarım ve hasta popülasyonu	Doz ve formülasyon	Etkililik analizine dahil edilen tümör türleri	n
<p>Çalışma 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Faz 1, açık etiketli, doz yükseltme ve uzatma çalışması; uzatma fazı <i>NTRK</i> gen füzyonu olan tümörleri gerektirmiştir. <i>NTRK</i> gen füzyonlu ilerlemiş solid tümörleri olan erişkin (18 yaş ve üzeri) hastalar 	Günde bir veya iki defa 200 mg'a varan dozlar (25 mg, 100 mg kapsül veya 20 mg/mL oral çözelti)	Tiroid (n=4) Tükürük bezi (n= 3) GIST (n= 2) ^a Yumuşak doku sarkomu (n= 2) NSCLC (n= 1) ^{b,c} Bilinmeyen primer kanser (n=1)	13
<p>Çalışma 2 "NAVIGATE" NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Faz 2 çok uluslu, açık etiketli, tümör "basket" tipi çalışma Bir <i>NTRK</i> gen füzyonlu ilerlemiş solid tümörleri olan erişkin ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar 	Günde iki defa 100 mg (25 mg, 100 mg kapsül veya 20 mg/mL oral çözelti)	Tiroid (n= 24) ^b Yumuşak doku sarkomu (n= 20) Tükürük bezi (n= 19) NSCLC (n= 13) ^{b, c} Primer SSS (n= 9) Kolonorektal (n= 8) Melanom (n= 6) Meme, sekreteruar (n=4) Meme, non sekreteruar (n= 3) GIST (n= 2) ^a Safra (n= 2) Pankreas (n= 2) SCLC (n= 1) ^{b, d} Apandis (n= 1) Kemik sarkomu (n= 1) Hepatik ^e (n=1) Prostat (n=1) Serviks (n=1)	118
<p>Çalışma 3 "SCOUT" NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Faz 1/2 çok uluslu, açık etiketli, doz yükseltme ve uzatma çalışması; Faz 2 uzatma kohortu lokal olarak ilerlemiş infantil fibrosarkom dahil olmak üzere <i>NTRK</i> gen füzyonu olan tümörleri gerektirmiştir. İlerlemiş kanseri ve primer SSS tümörleri olan ≥ 1 aylık ila 21 yaş pediyatrik hastalar 	Günde iki defa 100 mg/m ² 'ye varan dozlar (25 mg, 100 mg kapsül veya 20 mg/mL oral çözelti)	İnfanıl fibrosarkom (n= 40) Yumuşak doku sarkomu (n= 26) Primer SSS (n= 24) Konjenital mezoblastik nefroma (n= 2) Kemik sarkomu (n= 1) Melanom (n= 1)	94
Toplam hasta sayısı (n)*			225

* IRC tümör yanıtı değerlendirmesi olan 192 hasta ve araştırmacı tümör yanıtı değerlendirilmesiyle SSS tümörü olan 33 hastadan oluşur (astroitom, gliyoblastom gliyoma, glionöronal tümörler, nöronal ve karışık nöronal-gliyal tümörler ve primitif nöro-ektodermal tümör, belirtilmemiş) dahil olmak üzere)

^a GIST: gastrointestinal stromal tümör

^b beyin metastazları 7 NSCLC, 4 tiroid, 2 melanoma, 1 SCLC ve 1 meme (non-sekretuar) hastasında gözlemlenmiştir

^c NSCLC: küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

^d SCLC: küçük hücreli akciğer kanseri

^e hepatosellüler karsinom

NTRK gen füzyonlu solid tümörü olan 192 hastanın başlangıç karakteristikleri şu şekildedir: medyan yaş 38 (aralık 0,1-84 yaş); %37'si 18 yaşından küçük ve %64'ü 18 yaş ve üzerinde; %72'si beyaz ırktan ve %51'i erkek ve ECOG PS 0-1 (%87), 2 (%11) veya 3 (%2). Hastaların %92'si daha önce ameliyat, radyoterapi veya sistemik tedavi olarak tanımlanan bir kanser tedavisi almıştır. Bunların, %73'ü 1 sistemik tedavi rejiminin medyanı ile önceden sistemik tedavi görmüştür. Tüm hastaların yüzde yirmi yedisi daha önce herhangi bir sistemik tedavi almamıştır. Bu 192 hastada görülen en yaygın tümör türleri yumuşak doku sarkomu (%25), infantil fibrosarkom (%21), tiroid kanseri (%15), tükürük bezi tümörü (%11) ve akciğer kanseri (%8).

Araştırmacı tarafından değerlendirilen *NTRK* gen füzyonlu primer SSS tümörleri olan 33 hastanın başlangıç karakteristikleri şu şekildedir: medyan yaş 9 (aralık 1,3-79 yaş); 18 yaşından küçük 26 hasta ve 18 yaş ve üzerinde 7 hasta; 24 hasta beyaz ırktan ve 17 hasta erkek ve ECOG PS 0-1 (28 hasta) veya 2 (4 hasta). Otuz iki hasta (%97) daha önce ameliyat, radyoterapi veya sistemik tedavi olarak tanımlanan bir kanser tedavisi almıştır. Önceden 1 sistemik tedavi rejiminin medyanı alınmıştır.

Etkililik sonuçları

Primer analiz popülasyonunda (n= 192) ve primer SSS tümürlü hastaların (n=33) post-hoc eklenmesiyle birleştirilmiş popülasyonda (n= 225), genel yanıt oranı, yanıt süresi ve ilk yanıt süresi için birleştirilmiş etkililik sonuçları Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 5: Primer SSS tümörleri dahil ve hariç olarak solid tümörlerde birleştirilmiş etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	Primer SSS tümörleri hariç solid tümör analizi (n=192) ^a	Primer SSS tümörleri dahil solid tümör analizi (n=225) ^{a, b}
Genel yanıt oranı (ORR) % (n) [%95 GA]	%72 (139) [65, 79]	%65 (147) [59, 72]
Tam yanıt (CR)	%23 (44)	%21 (47)
Patolojik tam yanıt ^c	%7 (13)	%6 (13)
Kısmi yanıt (PR)	%43 (82)	%39 (87) ^d
İlk yanıt süresi (medyan, ay) [aralık]	1.84 [0,89, 16,20]	1.84 [0,89, 16,20]
Yanıt süresi (medyan, ay) [aralık]	34,5 [1,6+, 58,5+]	34,5 [1,6+, 58,5+]
≥ 12 ay süre ile %	%79	%79
≥ 24 ay süre ile %	%66	%66

+ devam ettiğini bildirir.

^a Primer SSS tümörleri hariç solid tümörler için RECIST v1.1 ile bağımsız inceleme komitesi analizi (192 hasta).

^b Primer SSS tümörleri için (33 hasta) RANO ya da RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak araştırmacı değerlendirmesi.

^c Patolojik bir CR, larotreklinib ile tedavi edilen ve sonrasında uygulanabilir tümör hücresi ve cerrahi sonrası patoloji değerlendirmesinde negatif sınırlar olmaksızın cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalardan elde edilen CR idi. Bu hastalar için cerrahi öncesi en iyi yanıt, cerrahi sonrası RECIST v.1.1'i takiben yeniden sınıflandırılmış patolojik CR idi.

^d Ek bir %1 (primer SSS tümörü olan 2 hasta) onaylanmayı bekleyen kısmi yanıtta sahiptir.

Tablo 6: Tümör türüne göre genel yanıt oranı ve yanıt süresi

Tümör türü	Hasta (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	%95 GA	Aylar		Aralık (ay)
				≥12	≥24	
Yumuşak doku sarkomu	48	%69	%54, %81	%78	%63	1,9+, 54,7
İnfanıl fibrosarkom	40	%93	%80, %98	%80	%62	1,6+, 38,5+
Primer SSS	33	%24	%11, %42	%75	Ulaşılamadı	3,8, 22,0+
Tiroid	28	%64	%44, %81	%94	%76	2,8+, 39,2+
Tükürük bezi	22	%86	%65, %97	%89	%84	7,4, 58,5+
Akciğer	15	%87	%60, %98	%64	%64	1,9+, 45,1+
Kolon	8	%38	%9, %76	%67	%67	5,6, 27,3
Melanom	7	%43	%10, %82	%50	Ulaşılamadı	1,9+, 23,2+
Meme	7					
Sekretuar ^b	4	%75	%19, %99	%0	%0	9,4+, 11,1
Non-sekretuar ^c	3	%67	%9, %99	%100	Ulaşılamadı	15,2, 23,0+
Gastrointestinal stromal tümör	4	%100	%40, %100	%75	%38	9,5+, 31,1+
Kemik sarkomu	2	%50	%1, %99	%0	%0	9,5
Kolanjiyokarsinom ^d	2	%0	GD	GD	GD	GD
Pankreas	2	%0	GD	GD	GD	GD
Konjenital mezoblastik nefroma	2	%100	%16, %100	%100	%100	6,4+, 24,2+
Bilinmeyen primer kanser	1	%100	%3, %100	%0	%0	7,4
Apandis	1	%0	GD	GD	GD	GD
Hepatik ^d	1	%0	GD	GD	GD	GD
Prostat	1	%0	GD	GD	GD	GD
Serviks	1	%0	GD	GD	GD	GD

DOR: yanıt süresi

GD: sayının düşük olması veya yanıt olmaması dolayısıyla geçerli değildir

+ yanıtın devam ettiğini bildirir.

^a primer SSS tümörü olan hastalar RANO veya RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilen hastalar hariç tüm tümör tipleri için RECIST v1.1 tarafından bağımsız inceleme komitesi analizine göre değerlendirildi.

^b 2 tam, 1 kısmi yanıt ile

- ^c 1 tam, 1 kısmi yanıt ile
^d Değerlendirilemeyen bir hasta

TRK füzyonu pozitif kanserin nadirliğinden dolayı, hastalar bazı tümör türlerinde sınırlı sayıda hastayla birden fazla tümör türünde çalışılmış ve bu da tümör türüne göre ORR tahmininde belirsizliğe sebep olmuştur. Toplam popülasyondaki ORR belli bir tümör türünde beklenen yanıtı yansıtmayabilir.

Erişkin alt popülasyonda (n= 122), ORR %64 olmuştur. Pediyatrik alt popülasyonda (n= 70), ORR %87 olmuştur.

Larotreklinib tedavisinden önce yaygın moleküler karakterizasyonu olan 198 hastada, *NTRK* gen füzyonuna ek olarak başka genomik alterasyonları olan 95 hastada ORR %55 ve başka genomik alterasyonu olmayan 103 hastada ORR %70 olmuştur.

Birleştirilmiş primer analiz grubu

Birleştirilmiş primer analiz grubu 192 hastadan oluşmuş ve primer SSS tümörlerini içermemiştir. Hastalık progresyonundan önce medyan tedavi süresi Temmuz 2020 veri kesim tarihi esas alındığında 34,5 ay (aralık: 1,6 ila 58,5 ay) olmuştur. Hastaların yüzde yetmiş dokuzu, 12 ay boyunca veya daha uzun bir süre VITRAKVI almıştır ve analiz süresince takipleri devam etmekte olan %66'sı da 24 ay veya daha uzun bir süre VITRAKVI almıştır.

Analiz süresince, medyan yanıt süresi 34,5 aydır (aralık: 1,6+ to 58,5+), yanıtların %79'unun [%95 GA: 72,86] 12 ay veya daha uzun süre ve %66'sının [%95 GA: 57,73] 24 ay veya daha uzun süre devam edeceği tahmin edilmiştir. Tedavi edilen hastaların yüzde seksen dokuzu [%95 GA: 85, 94] tedavinin başlangıcından bir yıl sonra hayattadır ve %82'sinin [%95 GA: 76, 88] genel sağkalım için iki yıl sonraki medyan değerine ulaşamamıştır. Medyan progresyonsuz sağ kalım; 1 yıl sonra %67 [%95 GA: 60,74] ve 2 yıl sonra %57 [%95 GA: 49, 65] progresyonsuz sağ kalım oranı ile analiz sırasında 33,4 aydır.

Birleştirilmiş primer analiz grubunda tümör boyutunda medyan değişiklik, %70'lik bir azalmadır.

Primer SSS tümörü olan hastalar

Veri kesilme anında, primer SSS tümörü olan 33 hastanın 8'inde (%24) doğrulanmış yanıt ; 33 hastanın 3'ünde (%9) tam yanıt ve 5 hastanın (%15) kısmi yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Ek 2 hastada (%6) henüz doğrulanmamış kısmi yanıt gözlemlenmiştir. Diğer 20 hastada (%61) stabil hastalığı bulunmaktadır. Üç hastanın (%9) ilerleyen hastalığı bulunmaktadır. Veri kesilme anında, tedavi süresi 1,2 ila 31,3 ay arasında değişiklik göstermiş olup, 33 hastanın 18'inde tedavi devam etmekte olup, bu hastalardan biri progresyon sonrası tedavi görmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

VITRAKVI kapsül verilen kanser hastalarında, larotreklinibin doruk plazma seviyelerine (C_{maks}) doz uygulandıktan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılmaktadır. Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 saattir ve kararlı duruma 1,6 kat bir sistemik birikme ile 8 gün içinde ulaşılmaktadır. Günde iki defa alınan önerilen 100 mg dozda, kararlı durum aritmetik ortalaması (\pm standart sapma) erişkinlerde C_{maks} 914 \pm 445 ng/mL ve günlük EAA 5410 \pm 3813 ng*sa/mL olmuştur. *In vitro* çalışmalar larotreklinibin OATP1B1 veya OATP1B3'ün bir substratı olmadığını göstermektedir.

In vitro çalışmalar, larotrekthinibin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'yi klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etmediğini ve bu CYP'lerin substratlarının klerensini etkileme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

In vitro çalışmalar, larotrekthinibin BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ve MATE2-K taşıyıcılarını klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etmediğini ve bu taşıyıcıların substratlarının klerensini etkileme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

Emilim:

VITRAKVI, kapsül ve oral çözelti formülasyonu şeklinde mevcuttur.

Larotrekthinibin tek bir 100 mg oral dozun ardından ortalama mutlak biyoyararlanımı %34 (aralık: %32 ila %37) olmuştur. Sağlıklı erişkin bireylerde, oral çözelti formülasyonunda larotrekthinibin EAA'sı kapsülünkine benzer olurken, oral çözelti formülasyonu ile C_{maks} %36 daha yüksek olmuştur.

Yüksek yağlı ve yüksek kalorili bir öğünün ardından VITRAKVI uygulanan sağlıklı bireylerde, sabah açlığı C_{maks} ve EAA değerleriyle karşılaştırıldığında larotrekthinib C_{maks} değeri yaklaşık %35 azalmıştır ve EAA üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Gastrik pH artırıcı ilaçların larotrekthinib üzerindeki etkisi

Larotrekthinib pH'ya bağımlı çözünürlüğe sahiptir. *In vitro* çalışmalar gastrointestinal (GI) kanalla ilgili sıvı hacimlerinde larotrekthinibin GI kanalının tüm pH aralığında tamamen çözünür olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, larotrekthinibin pH-modifiye edici ilaçlardan etkilenmesi muhtemel değildir.

Dağılım:

Sağlıklı erişkin bireylerde 100 mg oral dozla birlikte bir IV mikrotracer'in intravenöz yoldan uygulanmasının ardından larotrekthinibin ortalama dağılım hacmi 48 litre olmuştur. Larotrekthinibin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması, ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak yaklaşık %70 olmuştur. Kan-plazma konsantrasyon oranı yaklaşık 0,9 olmuştur.

Biyotransformasyon:

Larotrekthinib *in vitro* ortamda ağırlıklı olarak CYP3A4/5 tarafından metabolize edilmiştir. Tek bir 100 mg radyoaktif işaretli larotrekthinib dozunun sağlıklı erişkin bireylere oral yoldan uygulanmasının ardından, değişmemiş larotrekthinib (%19) ile hidroksipirolidin-üre kısmının kaybının ardından oluşan O-glukuronid (%26) sirküle olan önemli radyoaktif ilaç bileşenleri olmuştur.

Eliminasyon:

Günde iki kez 100 mg VITRAKVI verilen kanser hastalarının plazmalarında larotrekthinibin yarılanma ömrü yaklaşık 3 saat olmuştur. VITRAKVI'nin 100 mg'lık bir oral dozu ile birlikte IV bir mikrotracerin intravenöz yoldan uygulanmasının ardından larotrekthinibin ortalama klerensi yaklaşık 34 L/saat olmuştur.

Atılım:

100 mg radyoaktif işaretli larotrekthinibin sağlıklı erişkin bireylere oral yoldan verilmesinin ardından, uygulanan radyoaktivitenin %58'i feçeste ve %39'u idrarda geri kazanılmıştır ve bir IV mikrotracer dozu 100 mg'lık bir oral larotrekthinib dozu ile birlikte verildiğinde, verilen

radioaktivitenin %35'i feçeste ve %53'ü idrarda geri kazanılmıştır. Değişmemiş ilaç olarak idrarla atılan fraksiyon, IV microtracer dozunun ardından %29 olmuştur, bu da doğrudan renal atılımın toplam klerensin %29'una karşı geldiğini göstermektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı erişkin bireylerde tek bir dozun ardından larotrektrinib plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanı (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} , 400 mg'a kadar dozla orantılı ve 600 ila 900 mg'lık dozlarda bu orantısız değerlerin biraz üzerinde olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, en fazla günde iki kez 100 mg ile önerilen 100 mg/m² dozunda pediyatrik hastalarda (1 ila <3 aylık) maruziyet (C_{maks} ve EAA), günde iki kez 100 mg dozu verilen erişkinlerdekinden (yaş ≥ 18) 3 kat daha fazla olmuştur. Önerilen dozda, pediyatrik hastalarda (≥ 3 ay ila <12 yaş) C_{maks} erişkinlerden daha yüksek ancak EAA erişkinlerinkine benzer olmuştur. 12 yaşından büyük pediyatrik hastalar için, önerilen dozun erişkinlerde gözlemlenenlere benzer C_{maks} ve EAA vermesi muhtemeldir.

Önerilen dozda, küçük çocuklarda (1 aylık ila < 6 yaş) maruziyeti belirleyen veriler sınırlıdır (n= 33).

Geriyatrik hastalar:

Geriyatrik hastalarda veri sınırlıdır. 65 yaş üstü sadece 2 hastanın farmakokinetik verileri mevcuttur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Yaş, vücut kütle indeksi ve cinsiyetleri denk, hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve ciddi (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve karaciğer fonksiyonları normal sağlıklı erişkin kontrol bireylerinde bir farmakokinetik çalışması yürütülmüştür. Tüm bireylere 100 mg'lık tek bir larotrektrinib dozu verilmiştir. Hafif, orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan bireylerde, karaciğer fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında larotrektrinib EAA_{0-inf}'te sırasıyla 1,3, 2 ve 3,2 kat bir artış gözlemlenmiştir. C_{maks} 'ın sırasıyla 1,1, 1,1 ve 1,5 kat arttığı gözlemlenmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Yaş, vücut kütle indeksi ve cinsiyetleri denk, diyaliz gerektiren son evre böbrek yetmezliği olan bireylerde ve böbrek fonksiyonları normal sağlıklı erişkin kontrol bireylerinde bir farmakokinetik çalışması yürütülmüştür. Tüm bireylere 100 mg'lık tek bir larotrektrinib dozu verilmiştir. Böbrek yetmezliği olan bireylerde, böbrek fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında larotrektrinib C_{maks} ve EAA_{0-inf}'te sırasıyla 1,25 ve 1,46 kat bir artış gözlemlenmiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Cinsiyetin larotrektrinib farmakokinetik özelliklerini klinik açıdan anlamlı bir seviyede etkilemediği görülmüştür. Irkın larotrektrinibin sistemik maruziyeti üzerindeki olası etkisini araştırmak için yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sistemik toksisite

Sıçanlarda ve maymunlarda 3 aya kadar günlük oral uygulama yapılan çalışmalarda sistemik toksisite değerlendirilmiştir. Doz sınırlayıcı deri lezyonları sadece sıçanlarda görülmüştür ve mortalite ve morbiditeden esas olarak sorumlu olmuştur. Maymunlarda deri lezyonları görülmemiştir.

Gastrointestinal toksisitenin klinik belirtileri maymunlarda doz sınırlayıcı olmuştur. Sıçanlarda, önerilen klinik dozda insan EAA'sının 1 ila 2 katına karşılık gelen dozlarda şiddetli toksisite (STD10) gözlemlenmiştir. Maymunlarda, tavsiye edilen klinik dozda insan EAA'sının 10 katından daha fazlasına karşılık gelen dozlarda anlamlı sistemik toksisite gözlemlenmemiştir.

Embriyotoksisite / Teratojenisite

Gebe sıçanlara ve tavşanlara organojenez döneminde maternotoksik, yani önerilen klinik dozda insan EAA'sının 32 katına (sıçan) ve 16 katına (tavşan) karşılık gelen dozlarda her gün verildiğinde, larotreklinib teratojenik ve embriyotoksik olmamıştır. Larotreklinib her iki türde de plasentaya geçmektedir.

Üreme toksisitesi

Larotreklinib ile fertilité çalışması gerçekleştirilmemiştir. 3 aylık toksisite çalışmalarında, larotreklinibin sıçanlarda ve maymunlarda, önerilen klinik dozda insan EAA'sının yaklaşık 7 (erkek sıçanlar) katına ve 10 (erkek maymunlar) katına karşılık gelen test edilen en yüksek dozlarda erkek üreme organları üzerinde herhangi bir histolojik etkisi olmamıştır. Ayrıca, larotreklinibin sıçanlarda spermatojenez üzerinde de herhangi bir etkisi olmamıştır.

Sıçanlarda gerçekleştirilen 1 aylık bir tekrarlı doz çalışmasında daha az corpora lutea, anestrus insidansında artış ve uterin atrofi ile uterin ağırlığında azalma gözlemlenmiştir ve bu etkiler geri çevrilebilir olmuştur. Önerilen klinik dozda insan EAA'sının yaklaşık 3 (dişi sıçanlar) katına ve yaklaşık 17 (dişi maymunlar) katına karşılık gelen dozlarda sıçanlarda ve maymunlarda 3 aylık toksisite çalışmalarında dişi üreme organları üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Larotreklinib, juvenil sıçanlara doğumu takip eden (PND) 7 ila 70. gün arasında verilmiştir. Sütten kesilme öncesinde mortalite (PND 21 öncesinde) tavsiye edilen dozda EAA'nın 2,5 ila 4 katına karşılık gelen yüksek doz seviyesinde gözlemlenmiştir. Büyüme ve sinir sistemi üzerinde etkiler tavsiye edilen dozda EAA'nın 0,5 ila 4 katına karşılık gelen doz seviyesinde görülmüştür. Sütten kesilme öncesinde erkek ve dişi yavrularda kilo alma azalmış ve sütten kesilmenin ardından dişilerde maruziyet nihayetinde artmışken, erkeklerde sütten kesilme sonrasında da herhangi bir düzelme olmaksızın kilo almada azalma görülmüştür. Erkeklerde büyümede azalma geciken ergenlik ile ilişkilendirilmiştir. Sinir sistemi etkileri (yani değişen arka bacak işlevi ve muhtemelen göz kapağının kapanmasında artış) kısmi iyileşme sergilemiştir. Yüksek doz seviyesinde normal çiftleşmeye rağmen gebelik oranında bir azalma da bildirilmiştir.

Genotoksisite ve karsinojenisite

Larotreklinib ile karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Larotreklinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) testlerinde ve *in vitro* memeli mutajenez testlerinde mutajenik olmamıştır. Larotreklinib, *in vivo* fare mikronükleus testinde

500 mg/kg'lık tolere edilen en yüksek dozda negatif olmuştur.

Güvenlilik farmakolojisi

Farklı türlerde kardiyovasküler, santral sinir sistemi, solunum ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkilerini değerlendiren çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda larotrektrinibin güvenlilik farmakolojisi değerlendirilmiştir. Larotrektrinibin, insan terapötik maruziyetlerinin yaklaşık 6 katı maruziyetlerde (C_{maks}) maymunlarda hemodinamik parametreler ve EKG aralıkları üzerinde herhangi bir advers etkisi olmamıştır. Larotrektrinib, insan maruziyetinin en az 7 katı maruziyette (C_{maks}) erişkin hayvanlarda (sıçanlar, fareler, sinomolgus maymunları) nörodavranışsal bulgulara sebep olmamıştır. Larotrektrinibin, sıçanlarda, insan terapötik maruziyetinin en az 8 katı maruziyetlerde (C_{maks}) respiratuvar fonksiyon üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Sıçanlarda, larotrektrinib intestinal geçişi hızlandırmış ve gastrik sekresyon ve asiditeyi artırmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf su
Sukroz
Hidroksipropilbetadeks
Gliserol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Sodyum sitrat (E 331)
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (E 339)
Sitrik asit (E 330)
Propilen glikol (E 1520)
Potasyum sorbat (E 202)
Metil parahidroksibenzoat (E 218)
Turunçgil aroması
Doğal aroma

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

İlk açıldıktan sonra: 2°C - 8°C arasında saklanması koşuluyla 30 gün
2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.

Tıbbi ürünün ilk açıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polietilen (PE) yalıtım tabakası olan çocuk emniyetli polipropilen (PP) kapaklı amber renkli cam (tip III) şişe.

Her bir karton kutuda, 100 mL oral çözelti içeren bir şişe bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanım talimatları:

Oral enjektör

- CE işaretli ve varsa şişe adaptörlü (28 mm çaplı) uygun bir oral enjektör kullanınız.
- 1 mL'den daha az hacimler için 0,1 mL dereceli 1 mL'lik bir enjektör kullanınız.
- 1 mL'den daha fazla hacimler için 0,2 mL dereceli 5 mL'lik bir enjektör kullanınız.
- Şişenin açılması: şişe kapağını bastırarak saat yönünün tersine çeviriniz.
- Şişe adaptörünü şişenin boynuna yerleştirin ve sıkıca oturduğundan emin olunuz.
- Oral enjektörü alın ve pistonun tamamen bastırıldığından emin olunuz. Oral enjektörü adaptör ağzına yerleştiriniz. Şişeyi baş aşağı çeviriniz.
- Pistonu aşağıya çekerek oral enjektörü az miktarda çözelti ile doldurunuz, ardından kabarcıkları çıkarmak için pistonu yukarı itiniz.
- Pistonu, reçetelenen mL miktara karşılık gelen işarete kadar aşağı çekiniz.
- Şişeyi hemen düz çeviriniz ve oral enjektörü şişe adaptöründen çıkarınız.
- Pistonu yavaşça bastırarak, doğal olarak yutulmasına izin vermek üzere sıvıyı yanağın içine yönlendiriniz.
- Şişeyi orijinal kapağıyla kapatınız (adaptörü yerinde bırakarak).

Nazogastrik besleme tüpü

- Uygun bir nazogastrik besleme tüpü kullanınız. Nazogastrik besleme tüpünün dış çapı hasta karakteristiklerine göre seçilmelidir. Tipik tüp çapı, tüp uzunlukları ve elde edilen ana hacimler Tablo 7'de sunulmuştur.
- Besleme durdurulmalı ve tüp en az 10 mL su ile yıkanmalıdır. NOT: Yenidoğanlar ve sıvı kısıtlaması olan hastalara ilişkin istisnalar için hemen aşağıdaki alt maddeye bakınız.
- VITRAKVI'nin nazogastrik besleme tüpüne uygulamak için uygun bir enjektör kullanılmalıdır. VITRAKVI'nin verildiğinden emin olmak ve tüpü temizlemek için tüp tekrar en az 10 mL su ile yıkanmalıdır.
Yenidoğanlar ve sıvı kısıtlaması olan çocuklara, VITRAKVI verebilmek için en az 0,5 ila 1 mL yıkama hacmi veya hava ile yıkama gerekebilir.
- Beslemeye yeniden başlayınız.

Tablo 7: Yaş grubuna göre önerilen tüp boyutları

Hasta	Standart besleme için tüp çapı	Yüksek yoğunluklu besleme için tüp çapı	Tüp uzunluğu (cm)	Tüp ana hacmi (ml)
Yenidoğan	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Çocuklar	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Erişkin	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya Sanayii Limited Şirketi
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53
34770 Ümraniye/İSTANBUL
Tel : +90 216 528 36 00
Faks : +90 216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

2022/133

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ