

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 295 mg sacharosy, 22 mg sorbitolu, 1,2 mg propylenglykolu a 0,2 mg methylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý, žlutý až oranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek VITRAKVI je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (*NTRK*),

- kteří mají lokálně pokročilé, metastazující onemocnění nebo u nichž by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a
- pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby (viz bod 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem VITRAKVI má zahájit lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčiv.

Před zahájením léčby přípravkem VITRAKVI je třeba ze vzorku nádoru potvrdit pomocí validovaného testu přítomnost fúzního genu *NTRK*.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka u dospělých je 100 mg larotrektrinibu dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrických pacientů vychází z plochy povrchu těla (body surface area, BSA). Doporučená dávka larotrektrinibu u pediatrických pacientů je 100 mg/m² dvakrát denně (v maximální výši 100 mg na dávku) až do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechání dávky

Pokud pacient dávku vynechá, nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku, nýbrž užít další dávku v následující stanovenou dobu. Jestliže pacient po užití dávky zvrací, nemá pak užít dodatečnou dávku, aby nahradil dávku eliminovanou zvracením.

Úprava dávky

U všech nežádoucích účinků 2. stupně může být vhodné pokračovat v podávání dávky, doporučuje se však pečlivě sledovat pacienta, aby nedošlo ke zhoršení toxicity. U pacientů se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2. stupně je třeba každý týden až každé dva týdny po zjištění toxicity 2. stupně provádět sériová laboratorní vyšetření, dokud se hladina ALT/AST neupraví, a stanovit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.

U nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně:

- Přípravek VITRAKVI je třeba vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí nebo se nezlepší na stupeň z výchozího stavu či stupeň 1. Jestliže nežádoucí účinek vymizí do 4 týdnů, podávání přípravku lze znovu zahájit v dávce odpovídající úpravě dávky dle tabulky níže.
- Přípravek VITRAKVI je třeba trvale vysadit, pokud nežádoucí účinek nevymizí do 4 týdnů.

Doporučené úpravy dávky přípravku VITRAKVI pro případ nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky přípravku VITRAKVI v případě nežádoucích účinků

Úprava dávky	Dospělí a pediatričtí pacienti s plochou povrchu těla alespoň 1,0 m ²	Pediatričtí pacienti s plochou povrchu těla méně než 1,0 m ²
První	75 mg dvakrát denně	75 mg/m ² dvakrát denně
Druhá	50 mg dvakrát denně	50 mg/m ² dvakrát denně
Třetí	100 mg jednou denně	25 mg/m ² dvakrát denně ^a

^a Pediatričtí pacienti užívající 25 mg/m² dvakrát denně mají zůstat na této dávce i v případě, že během léčby plocha povrchu jejich těla přesáhne 1,0 m². Maximální dávka při třetí úpravě dávky má být 25 mg/m² dvakrát denně.

U pacientů, kteří nejsou schopni přípravek VITRAKVI snášet ani po třech úpravách dávky, je nutno podávání přípravku VITRAKVI trvale ukončit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (B dle Child-Pughovy klasifikace) až těžkou (C dle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater je třeba zahajovací dávku přípravku VITRAKVI snížit o 50 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (A dle Child-Pughovy klasifikace) se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Pokud je současné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 nezbytné, je nutné snížit dávku přípravku VITRAKVI o 50 %. Poté, kdy byl daný inhibitor vysazen na dobu 3 až 5 poločasů eliminace, lze podávání přípravku VITRAKVI znovu zahájit v dávce užívané před zahájením podávání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

Způsob podání

Přípravek VITRAKVI je určen k perorálnímu podání.

Přípravek VITRAKVI je k dispozici jako tobolky nebo perorální roztok s ekvivalentní perorální biologickou dostupností a obě lékové formy jsou vzájemně zaměnitelné.

Perorální roztok se podává ústy pomocí stříkačky pro perorální podání o objemu 1 ml nebo 5 ml nebo enterálně pomocí nazogastrické sondy.

- Pro dávky do 1 ml se používá stříkačka pro perorální podání o objemu 1 ml. Vypočítaný objem dávky se má zaokrouhlit na nejbližších 0,1 ml.
- Pro dávky 1 ml a vyšší se používá stříkačka pro perorální podání o objemu 5 ml. Dávku je nutno stanovit na nejbližších 0,2 ml objemu.
- Přípravek VITRAKVI se nesmí mísit s výživovými přípravky, pokud se podává nazogastrickou sondou. Mísení s výživovými přípravky by mohlo vést k neprůchodnosti sondy.
- Pokyny k použití stříkaček pro perorální podání a vyživovacích sond viz bod 6.6.

Perorální roztok VITRAKVI lze podávat s jídlem nebo bez jídla, ale přípravek VITRAKVI se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost napříč nádorovými typy

Přínos přípravku VITRAKVI byla stanovena v jednoramenných klinických studiích zahrnující relativně malé vzorky pacientů, jejichž nádory vykazovaly fúzní gen NTRK. Příznivý účinek přípravku VITRAKVI byl u omezeného počtu nádorových typů prokázán na základě celkového výskytu a trvání odpovědi. Účinek může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru a stejně tak i na doprovodných genetických změnách (bod 5.1). Z těchto důvodů se má přípravek VITRAKVI používat pouze v případech, že neexistují žádné možnosti léčby, pro které byl prokázán klinický přínos, nebo pokud byly tyto možnosti léčby vyčerpány (tj. neexistují uspokojivé možnosti léčby).

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky včetně závratě, poruch chůze a parestezie (viz bod 4.8). Nástup většiny nežádoucích účinků neurologického charakteru byl zaznamenán v průběhu prvních tří měsíců léčby. V závislosti na závažnosti a přetrvávání uvedených symptomů je třeba zvážit vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem VITRAKVI (viz bod 4.2).

Zvýšení hladiny aminotransferáz

U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, bylo hlášeno zvýšení hladiny ALT a AST (viz bod 4.8). K většině případů zvýšení hladiny ALT a AST došlo v průběhu prvních 3 měsíců léčby. Před podáním první dávky, v průběhu prvních 3 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater včetně vyšetření hladiny ALT a AST. Pacienty, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz, je třeba vyšetřovat častěji. V závislosti na závažnosti je třeba léčbu přípravkem VITRAKVI vysadit nebo trvale ukončit. Je-li léčba vysazena, při opětovném zahájení podávání přípravku VITRAKVI má být upraveno jeho dávkování (viz bod 4.2).

Současné podávání s induktory CYP3A4/P-gp

U přípravku VITRAKVI je nutno se vyvarovat současného podávání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4/P-gp vzhledem k riziku snížené expozice (viz bod 4.5).

Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku musí během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.5 a 4.6).

Muže s reprodukčním potenciálem s netěhotnou partnerkou ve fertilním věku je nutno poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používali vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Důležité informace o některých složkách přípravku

Sacharosa: může být škodlivá pro chrup. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sorbitol: pacienti s hereditární intolerancí fruktosy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Sodík: tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Propylenglykol: současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Paraben: může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných látek na larotrektinib

Účinky inhibitorů CYP3A, P-gp a BCRP na larotrektinib

Larotrektinib je substrát cytochromu P450 (CYP) 3A, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku VITRAKVI se silnými inhibitory CYP3A a inhibitory P-gp a BCRP (např. atazanavirem, klarithromycinem, indinavirem, itraconazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telithromycinem, troleandomycinem, vorikonazolem nebo grapefruitem) může zvýšit koncentraci larotrektinibu v plazmě (viz bod 4.2).

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a 200 mg itraconazolu (silný inhibitor CYP3A a inhibitor P-gp a BCRP) jednou denně po dobu 7 dní zvýšilo C_{max} larotrektinibu 2,8krát a AUC larotrektinibu 4,3krát.

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a jedné 600mg dávky rifampicinu (inhibitor P-gp a BCRP) zvýšilo C_{max} larotrektinibu 1,8krát a AUC larotrektinibu 1,7krát.

Účinky induktorů CYP3A a P-gp na larotrektinib

Současné podávání přípravku VITRAKVI se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A a P-gp (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, rifabutinem, rifampicinem nebo třezalkou tečkovanou) může snížit koncentraci larotrektinibu v plazmě a je nutno se ho vyvarovat (viz bod 4.4).

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a 600 mg rifampicinu (silný induktor CYP3A a P-gp) jedenkrát denně po dobu 11 dní snížilo C_{max} larotrektinibu o 71 % a AUC larotrektinibu o 81 %. Nejsou k dispozici klinické údaje o účinku středně silného induktoru, ale očekává se snížení expozice larotrektinibu.

Účinky larotrektinibu na jiné látky

Účinky larotrektinibu na substráty CYP3A

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání přípravku VITRAKVI (100 mg dvakrát denně po dobu 10 dní) zvýšilo C_{max} perorálně podávaného midazolamu a jeho AUC ve srovnání s midazolamem samotným 1,7krát, což naznačuje, že larotrektinib je slabý inhibitor CYP3A.

Při současném podávání přípravku se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus nebo takrolimus) pacientům užívajícím přípravek VITRAKVI je nutno postupovat opatrně. Je-li souběžné podávání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím u pacientů užívajících přípravek VITRAKVI nutné, může být třeba s ohledem na nežádoucí účinky dávku substrátů CYP3A snížit.

Účinky larotrektinibu na substráty CYP2B6

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib indukuje CYP2B6. Současné podávání larotrektinibu se substráty CYP2B6 (např. bupropionem, efavirenzem) může snížit jejich expozici.

Účinky larotrektinibu na substráty jiných transportérů

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib je inhibitor OATP1B1. Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající interakce se substráty OATP1B1. Proto nelze vyloučit, že současné podávání larotrektinibu se substráty OATP1B1 (např. valsartanem, statiny) může zvýšit jejich expozici.

Účinky larotrektinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib je slabý induktor enzymů regulovaných PXR (např. CYP2C rodinu a UGT). Současné podávání larotrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinidem, warfarinem, tolbutamidem nebo omeprazolem) může snížit jejich expozici.

Hormonální antikoncepce

Na základě dostupných údajů se nepředpokládá, že by larotrektinib snižoval účinnost systémově účinkujících přípravků hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově účinkující přípravky hormonální antikoncepce, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Na základě mechanismu účinku nelze vyloučit riziko poškození plodu při podávání larotrektinibu těhotným ženám. Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem VITRAKVI podstoupit těhotenský test.

Ženy ve fertilním věku je rovněž třeba poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používaly vysoce účinnou antikoncepci. Na základě dostupných údajů se nepředpokládá, že by larotrektinib snižoval účinnost systémově účinkující hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově účinkující hormonální antikoncepci, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

Muže s reprodukčním potenciálem s netěhotnou partnerkou ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používali vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání larotrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku VITRAKVI v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se larotrektinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem VITRAKVI a 3 dny po podání poslední dávky přerušeno.

Fertilita

Klinické údaje o účinku larotrektinibu na fertilitu nejsou k dispozici. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek VITRAKVI má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů, jimž byl podáván larotrektrinib, byly během prvních 3 měsíců léčby hlášeny závratě a únava, převážně 1. a 2. stupně. Ty mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje v tomto období. Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud si nejsou přiměřeně jisti, že léčba přípravkem VITRAKVI na ně nemá negativní vliv (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku VITRAKVI ($\geq 20\%$) byly v pořadí dle klesající frekvence zvýšená hladina ALT (31 %), zvýšená hladina AST (29 %), zvracení (29 %), zácpa (28 %), únava, (26 %), nauzea (25 %), anemie (24 %), závrať (23 %), a myalgie (20 %).

Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů a snížené alkalické fosfatázy v krvi (u každého $< 1\%$) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anemie, zvýšení tělesné hmotnosti, únavy, závratí, parestezie, svalové slabosti, nauzey, myalgie, poruch chůze a zvracení byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň. Všechny hlášené nežádoucí účinky 3. stupně se vyskytly u méně než 5 % pacientů, s výjimkou anemie (7 %).

Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků, bez ohledu na vlastnosti se vyskytlo u 6 % pacientů (po jednom případě zvýšené hladiny ALT, zvýšené hladiny AST, adenokarcinomu žlučovodu, poruch chůze, perforace střeva, žloutenky, progresivního maligního novotvaru, sníženého počtu neutrofilů, obstrukce tenkého střeva, komprese míchy a virové infekce, citové strádání, hyperbilirubinemie, hypoventilace, motorická dysfunkce, bolest končetin, pyrexie, respirační selhání). K většině nežádoucích účinků vedoucích ke snížení dávky došlo v prvních třech měsících léčby.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku VITRAKVI byla hodnocena u 248 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *NTRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“). Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 32,5 let (rozmezí: 0,1 až 84), 39 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci ($n=248$) byl 12,5 měsíce (rozmezí: 0,03 až 57,5).

Nežádoucí účinky léčiva hlášené u pacientů ($n=248$) léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2 a tabulce 3.

Nežádoucí účinky přípravku jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů.

Skupiny nežádoucích účinků dané frekvence jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen TRK léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (celková bezpečnostní populace, n=248)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně	3. /4. stupeň
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	
	Časté		Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) ^a
	Méně časté		Snížený počet leukocytů (leukopenie) ^a
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestezie	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	
	Časté	Dysgeuzie ^b	Zvracení
	Méně časté		Nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	
	Časté	Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	
	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) ^a Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) ^a Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)
	Méně časté		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^a

^a Byly hlášeny reakce 4. stupně

^b Nežádoucí účinek dysgeuzie zahrnuje preferované termíny „dysgeuzie“ a „porucha chuti“

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen TRK léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=98); všechny stupně

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=35) ^a	Děti (n=45) ^b	Dospívající (n=18) ^c	Pediatrickí pacienti (n=98)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)
	Časté			Anemie	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestezie Poruchy chůze	Parestezie	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení
	Časté		Dysgeuzie	Zácpa	Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté		Myalgie Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	Únava	Únava	Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	Zvýšená Alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
	Časté		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi		

^a Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášeny čtyři případy snížení počtu neutrofilů (neutropenie) a jeden případ zvýšené alkalické fosfatázy v krvi stupně 4. Hlášení případů stupně 3 zahrnovalo deset případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie),

tří případy anemie, tři případy zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) a po jednom případě zvýšené alkalické fosfatázy v krvi a zvracení.

^b Děti (2 až 11 let): hlášen jeden případ sníženého počtu leukocytů stupně 4. Šest případů stupně 3 byly hlášeny pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), dva případy anemie a po jednom případě pro zvýšenou ALT, zvýšenou AST, poruchy chůze, zvracení, parestezii a myalгии.

^c Dospívající (12 až < 18 let): nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 3 a 4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické nežádoucí účinky

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 248) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. stupeň, jenž byl zaznamenán u pěti (3 %) pacientů; zahrnoval závrať (dva pacienti, 1 %), parestezii (tři pacienti, 1 %) a poruchy chůze (jeden pacient, < 1 %). Celková incidence byla 23 % u závratí, 7 % u parestezie a 4 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky zahrnovaly závrať (1 %) a parestezii (1 %). Jeden pacient trvale ukončil léčbu kvůli poruchám chůze 3. stupně. Ve všech případech s výjimkou jednoho mohli pacienti s doloženou protinádorovou aktivitou, jimž bylo nutné snížit dávku, pokračovat v užívání snížených dávek a/nebo podle rozpisu (viz bod 4.4).

Zvýšení hladiny aminotransferáz

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 248) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení hladiny aminotransferáz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 3 pacientů (1 %) a zvýšení hladiny AST u 2 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 11 pacientů (4 %) a AST 3. stupně u 10 pacientů (4 %). Většina zvýšení hladiny 3. stupně byla přechodná, objevila se v prvních třech měsících léčby a upravila se na 1. stupeň do 3.–4. měsíce. Zvýšení hladiny ALT 2. stupně bylo pozorováno u 18 pacientů (7 %) a AST 2. stupně u 20 pacientů (8 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 122 pacientů (49 %) a AST 1. stupně u 115 (46 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky došlo u 13 (5 %) pacientů, resp. 12 (5 %) pacientů (viz bod 4.4). Žádný z pacientů neukončil trvale léčbu kvůli zvýšení hladiny ALT a AST 3. a 4. stupně.

Další informace týkající se zvláštních populací

Pediatričtí pacienti

Z 248 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 98 (40 %) pacientů ve věku od narození do 18 let. (n=9 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=15 ve věku ≥ 6 měsíců až < 12 měsíců, n=7 ve věku ≥ 12 měsíců až < 2 roky, n=22 ve věku ≥ 2 roky až < 6 let, n=23 ve věku ≥ 6 let až < 12 let, n=18 ve věku ≥ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně (viz tabulka 3) a vymizela, aniž by bylo nutné upravit dávky přípravku VITRAKVI nebo přípravek vysadit. Nežádoucí účinky závažnosti 3. nebo 4. stupně byly obecně častěji pozorovány u pacientů ve věku < 6 let. Byly hlášeny u 67 % u pacientů od narození do < 3 měsíce a u 44 % pacientů ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 let. Bylo hlášeno, že snížení počtu neutrofilů vedlo k přerušení studijní medikace, úpravě dávky a přerušení dávkování.

Starší pacienti

Z 248 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 40 (16 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 11 (4 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrať (48 % vs. 35 % u všech dospělých pacientů), anemie (38 % vs. 24 %), svalová slabost (23 % vs. 12 % u všech dospělých pacientů), a poruchy chůze (10 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) byly častější u pacientů ve věku 65 let nebo starších.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem VITRAKVI jsou omezené. Příznaky předávkování nebyly stanoveny. V případě předávkování mají lékaři zajistit obecná podpůrná opatření a pacienta léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX12

Mechanismus účinku

Larotrektinib je adenosintrifosfát (ATP) kompetitivní a selektivní inhibitor kinázy tropomyozinových receptorů (TRK) záměrně připravený tak, aby nedocházelo k jeho aktivitě s necílenými (off-target) kinázami. Cílem působení larotrektinibu je rodina proteinů TRK zahrnující proteiny TRKA, TRKB a TRKC, jež jsou zakódovány prostřednictvím genů *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* (v uvedeném pořadí). V širokém panelu testů purifikace enzymů inhiboval larotrektinib TRKA, TRKB a TRKC, hodnoty IC₅₀ přitom dosahovaly 5-11 nM. K jediné další aktivitě kinázy docházelo při koncentraci 100krát vyšší. U nádorových modelů *in vitro* a *in vivo* larotrektinib vykazoval protinádorovou aktivitu u buněk s konstitutivní aktivací proteinů TRK způsobenou genovou fúzí, delecí regulační domény proteinu, nebo u buněk s overexpresí proteinů TRK.

In-frame genové fúze, jež jsou důsledkem přestavby chromozomů lidských genů *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3*, vedou k tvorbě onkogenních fúzních proteinů TRK. Výsledné nové chimérické onkogenní proteiny jsou aberantně exprimovány, podněcují konstitutivní aktivitu kinázy a následně aktivují navazující buněčné signální dráhy, které se podílí na proliferaci a přežití buněk. To vede ke vzniku nádoru způsobeného fúzí TRK.

Byly pozorovány mutace spojené se získanou rezistencí po progresi při podávání inhibitorů TRK. Larotrektinib vykazoval minimální aktivitu u buněčných linií s bodovými mutacemi v doméně kinázy TRKA, včetně klinicky identifikované mutace spojené se získanou rezistencí G595R. Bodové mutace v doméně kinázy TRKC spojené s klinicky identifikovanou získanou rezistencí k larotrektinibu zahrnují G623R, G696A a F617L.

Molekulární příčiny rezistence k larotrektinibu nejsou známy. Proto není známo, zda přítomnost souběžně působícího onkogenního činitele navíc k *NTRK* genové fúzi má vliv na účinnost TRK inhibice. Měřený dopad všech průvodních změn genomu na účinnost larotrektinibu je uvedena níže (viz klinická účinnost).

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

U 36 zdravých dospělých subjektů, jimž byly podávány jednotlivé dávky v rozmezí 100 mg až 900 mg, nevedl přípravek VITRAKVI ke klinicky relevantnímu prodloužení QT intervalu. Dávka 200 mg odpovídá maximální expozici (C_{max}) podobné expozici pozorované po podání larotrektinibu 100 mg dvakrát denně v ustáleném stavu. Po podání dávky přípravku VITRAKVI bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF, přičemž maximální průměrný účinek byl pozorován mezi 3 a 24 hodinami po C_{max} , s poklesem geometrického průměru QTcF oproti výchozímu stavu o -13,2 ms (rozmezí -10 až -15,6 ms). Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.

Klinická účinnost

Přehled studií

Účinnost a bezpečnost přípravku VITRAKVI byla studována ve třech multicentrických, otevřených klinických studiích s jedním ramenem u dospělých a pediatrických pacientů s nádory (tabulka 4). Tyto studie stále probíhají.

Účast ve studii 1 a studii 3 („SCOUT“) byla umožněna pacientům s dokumentovanou fúzí genu *NTRK* i bez ní. Nezbytným předpokladem pro zařazení pacientů do studie 2 („NAVIGATE“) byl nádor způsobený fúzí TRK. Soubor sdružené analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 192 pacientů s nádory způsobenými fúzí TRK zařazených do všech tří studií, kteří měli měřitelné onemocnění posouzené na základě kritérií RECIST, verze 1.1, primární nádor nezasahující CNS a jimž byla k červenci 2020 podána alespoň jedna dávka larotrektinibu. Předpokladem zařazení pacientů byla předchozí standardní léčba vhodná pro daný typ nádoru a fázi onemocnění, skutečnost, že by pacient dle názoru zkoušejícího musel podstoupit radikální chirurgický zákrok (jako je amputace končetiny, resekce obličejů nebo zákrok způsobující paralýzu) nebo nepravděpodobnost, že by pacient v pokročilém stupni onemocnění dostupnou standardní léčbu toleroval nebo z ní měl klinicky významný užitek. Hlavními měřítky výsledků v oblasti účinnosti byla četnost celkové odpovědi na léčbu (overall response rate, ORR) a trvání odpovědi (duration of response, DOR), stanovené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (blinded independent review committee, BIRC).

Kromě toho bylo ve studii 2 („NAVIGATE“) a studii 3 („SCOUT“) léčeno 33 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Třicet dva ze 33 pacientů s primárními nádory CNS podstoupili předchozí protinádorovou léčbu (chirurgický zákrok, radioterapii a/nebo předchozí systémovou léčbu). Odpověď nádoru hodnotil zkoušející pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1.

Identifikace fúzních genů *NTRK* vycházela z metod molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 196 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 12 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 14 pacientů a technologie Nanostring, Sanger sequencing a Chromosome Microarray, každé použité u 1 pacienta.

Tabulka 4: Klinické studie, jejichž údaje byly zahrnuty do souboru analýzy účinnosti u solidních a primárních nádorů CNS

Název studie, design studie a populace pacientů	Dávka a léková forma	Typ nádoru zařazený do analýzy účinnosti	n
Studie 1 NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> Otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1; pro rozšiřující fázi byla nutná prezenze nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i> Dospělí pacienti (≥ 18 let) s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i> 	Dávky až 200 mg jednou nebo dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Štítná žláza (n = 4) Slinné žlázy (n = 3) GIST (n = 2) ^a Sarkom měkké tkáně (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Primární nádor neznámého původu (n = 1)	13
Studie 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> Mezinárodní otevřená multinárodní studie nádorů fáze 2 typu „basket“ Dospělí a pediatričtí pacienti ≥ 12 let s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i> 	100 mg dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Štítná žláza (n = 24) ^b Sarkom měkké tkáně (n = 20) Slinné žlázy (n = 19) NSCLC (n = 13) ^{b, c} Primární nádor CNS (n = 9) Tlusté střevo a konečník (n = 8) Melanom (n = 6) Prs, nesekreční (n = 3) Prs, sekreční (n = 4) GIST (n = 2) ^a Žlučník (n = 2) Pankreas (n = 2) SCLC (n = 1) ^{b, d} Apendix (n = 1) Sarkom kosti (n = 1) Játra (n = 1) ^e Prostata (n = 1) Děložní čípek (n = 1)	118
Studie 3 „SCOUT“ NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> Mezinárodní otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1/2; pro kohortu rozšiřující fáze 2 byla nutná prezenze pokročilých solidních nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i>, včetně lokálně pokročilého dětského fibrosarkomu Pediatričtí pacienti ve věku ≥ 1 měsíc až 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS 	Dávky až 100 mg/m ² dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Infantilní fibrosarkom (n = 40) Sarkom měkké tkáně (n = 26) Primární nádor CNS (n = 24) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 1) Melanom (n = 1)	94
Celkový počet pacientů (n)*			225

* Je tvořen 192 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnoticí komisí (IRC) a 33 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, glioblastomu, gliomu, glioneuronálních nádorů, neuronálních a smíšených neurogliálních nádorů a primitivních neuroektodermálních nádorů, nespecifikovaných) s odpovědí nádoru vyhodnocenou zkoušejícím

^a GIST: gastrointestinální stromální nádor

^b Mozkové metastázy pozorované u 7 pacientů s NSCLC, 4 pacientů s karcinomem štítné žlázy, 2 pacientů s melanomem, 1 pacienta se SCLC a 1 pacienta s nádorem prsu (nesekrečním)

^c NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

^d SCLC: malobuněčný karcinom plic

^e Hepatocelulární karcinom

Výchozí charakteristiky 192 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 38 let (rozmezí 0,1–84 let), 37 % pacientů ve věku <18 let a 64 % pacientů ve věku ≥ 18 let, 72 % europoidní rasy a 51 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (87 %), 2 (11 %) nebo 3 (2 %). Devadesát dva procent pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 73 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. Dvacet sedm procent všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. U těchto 192 pacientů byl nejčastěji zastoupeným typem nádoru sarkom měkké tkáně (25 %), infantilní fibrosarkom (21 %), karcinom štítné žlázy (15 %), nádor slinných žláz (11 %) a karcinom plic (8 %).

Výchozí charakteristiky u 33 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 9 let (rozmezí 1,3-79 let), 26 pacientů ve věku <18 let věku a 7 pacientů ≥ 18 let, 24 pacientů europoidní rasy a 17 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (28 pacientů) nebo 2 (4 pacienti). Třicet dva (97 %) pacientů podstoupili předchozí léčbu karcinomu, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Medián předchozího absolvovaného režimu systémové léčby měl hodnotu 1.

Výsledky hodnocení účinnosti

Sdružené výsledky hodnocení účinnosti ve vztahu k četnosti celkové odpovědi na léčbu, trvání odpovědi, době do první odpovědi u primárně analyzované populace (n=192) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=33) v poolované populaci (n=225) jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6.

Tabulka 5: Sdružené výsledky hodnocení účinnosti u solidních nádorů s i bez nádorů CNS

Parametr účinnosti	Analýza u solidních nádorů bez primárních nádorů CNS (n = 192) ^a	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=225) ^{a, b}
Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) % ⁽ⁿ⁾ [95% CI]	72 % (139) [65; 79]	65 % (147) [59; 72]
Úplná odpověď (CR)	23 % (44)	21 % (47)
Úplná patologická odpověď ^c	7 % (13)	6 % (13)
Částečná odpověď (PR)	43 % (82)	39 % (87) ^d
Doba do první odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Trvání odpovědi (medián v měsících) [rozmezí] % s trváním ≥ 12 měsíců % s trváním ≥ 24 měsíců	34,5 [1,6+; 58,5+] 79 % 66 %	34,5 [1,6+; 58,5+] 79 % 66 %

NR: nedosaženo (not reached)

+ znamená pokračující stav

^a Analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (192 pacientů).

^b Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (33 pacientů).

^c Úplná patologická odpověď byla úplná odpověď dosažená pacienty, kteří byli léčeni larotrektinibem a následně podstoupili chirurgickou resekci, přičemž při patologickém vyšetření po chirurgickém zákroku nebyly zjištěny žádné životaschopné

nádorové buňky a okraje byly negativní. Nejlepší odpověď před chirurgickým zákrokem u těchto pacientů byla po chirurgickém zákroku překlasifikována jako úplná patologická odpověď podle kritérií RECIST v. 1.1.
^d Další 1 % (2 pacienti s primárními nádory CNS) vykazovalo částečnou odpověď, u níž se čeká na potvrzení.

Tabulka 6: Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle typu nádoru

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 225)	ORR ^a		DOR		
		%	95% CI	měsíce		Rozmezí (měsíce)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkom měkké tkáně	48	69 %	54 %, 81 %	78 %	63 %	1,9+; 54,7+
Infantilní fibrosarkom	40	93 %	80 %, 98 %	80 %	62 %	1,6+; 38,5+
Primární nádor CNS	33	24 %	11 %, 42 %	75 %	NR	3,8+; 22,1+
Štítná žláza	28	64 %	44 %, 81 %	94 %	76 %	2,8+; 39,2
Slinné žlázy	22	86 %	65 %, 97 %	89 %	84 %	7,4+; 58,5+
Plíce	15	87 %	60 %, 98 %	64 %	64 %	1,9; 45,1+
Tlusté střevo	8	38 %	9 %, 76 %	67 %	67 %	5,6+; 27,3+
Melanom	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+; 23,2+
Prs	7					
Sekreční ^b	4	75 %	19 %, 99 %	0 %	0 %	9,4+, 11,1+
Nesekreční ^c	3	67 %	9 %, 99 %	100 %	NR	15,2+, 23,0+
Gastrointestinální stromální nádor	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Sarkom kosti	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Cholangiokarcinom ^d	2	0 %	NA	NA	NA	NA
Pankreas	2	0 %	NA	NA	NA	NA
Kongenitální mezoblastický nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	6,4+, 24,2+
Primární nádor neznámého původu	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Apendix	1	0 %	NA	NA	NA	NA
Játra ^d	1	0 %	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	0 %	NA	NA	NA	NA
Děložní čípek	1	0 %	NA	NA	NA	NA

DOR: trvání odpovědi

NA: není relevantní (not applicable) v důsledku malého počtu nebo nedostatečné odpovědi

NR: nedosaženo (not reached)

+ označuje pokračující odpověď

^a hodnoceno podle analýzy nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST 1.1 pro všechny typy nádorů kromě pacientů s primárním nádorem CNS, kteří byli hodnoceni zkoušejícím pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1

^b s 2 úplnými odpověďmi, 1 částečnou odpovědí

^c s 1 úplnou odpovědí, 1 částečnou odpovědí

^d 1 pacient, kterého nelze hodnotit

Vzhledem k vzácnosti nádorů, které jsou u pacientů způsobené fúzí TRK byli studováni pacienti s různými typy nádorů a počet pacientů u některých typů nádorů byl omezený, což způsobuje nepřesnosti v ORR odhadu u jednotlivých typů nádorů. ORR u celkové populace nemusí odrážet očekávanou odpověď u specifického typu nádoru.

U dospělé subpopulace (n=122) byla ORR 64 %. U pediatrické subpopulace (n = 70) byla ORR 87 %.

U 198 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem byla ORR 55 % u 95 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 103 pacientů beze změn genomu byla ORR 70 %.

Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal ze 192 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby před progresí onemocnění byl 34,5 měsíce (rozmezí 1,6 až 58,5 měsíce) na základě údajů z července 2020. Sedmdesát devět procent pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle a 66 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 24 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo.

V době provádění analýzy je medián trvání odpovědi 34,5 měsíců (rozmezí: 1,6+ až 58,5+); odhaduje se, že 79 % [95% CI: 72, 86] odpovědi trvalo 12 měsíců nebo déle a 66 % [95% CI: 57, 73] odpovědi trvalo 24 měsíců nebo déle. Osmdesát devět procent (89 %) [95 % CI: 85, 94] léčených pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu a 82 % [95% CI: 76, 88] po dvou letech; mediánu celkové doby přežití nebylo dosud dosaženo. Medián doby přežití bez progresce byl v době provádění analýzy 33,4 měsíce, přičemž výskyt přežití bez progresce byl 67 % [95% CI: 60, 74] po 1 roce a 57 % [95% CI: 49, 65] po 2 letech. Medián změny velikosti nádoru u primární sdružené analýzy bylo zmenšení o 70 %.

Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla zjištěna potvrzená odpověď u 8 pacientů (24 %) z 33 pacientů s primárními nádory CNS, přičemž 3 z 33 pacientů (9 %) vykazovali úplnou odpověď a 5 pacientů (15 %) vykazovali částečnou odpověď. U 2 dalších pacientů (6 %) byla pozorována dosud nepotvrzená částečná odpověď. Dalších 20 pacientů (61 %) mělo stabilní onemocnění. Tři pacienti (9 %) měli progresivní onemocnění. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 1,2 do 31,3 měsíce a u 18 z 33 pacientů léčba stále pokračovala, přičemž jeden z těchto pacientů podstupoval léčbu po progresi.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s nádorem, jimž byly podávány tobolky přípravku VITRAKVI, bylo maximální hladiny larotrektinibu v plazmě (C_{max}) dosaženo přibližně 1 hodinu po podání dávky. Poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 3 hodiny; ustáleného stavu je dosaženo během 8 dní při systémové akumulaci v hodnotě 1,6násobku. Při doporučené dávce 100 mg dvakrát denně byl u dospělých v ustáleném stavu aritmetický průměr (\pm směrodatná odchylka) C_{max} 914 ± 445 ng/ml a denní hodnota AUC $5\,410 \pm 3\,813$ ng*h/ml. Studie provedené *in vitro* naznačují, že larotrektinib není substrátem pro OATP1B1 ani pro OATP1B3.

Studie provedené in vitro naznačují, že larotrektinib neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 v klinicky relevantní koncentraci a není pravděpodobné, že by měl vliv na clearance substrátů těchto CYP.

Studie provedené in vitro naznačují, že larotrektinib neinhibuje transportéry BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ani MATE2-K v klinicky relevantní koncentraci a není pravděpodobné, že by měl vliv na clearance těchto transportérů.

Absorpce

Přípravek VITRAKVI je k dispozici jako tobolky nebo perorální roztok.

Průměrná absolutní biologická dostupnost larotrektinibu po perorálním podání jedné 100mg dávky byla 34 % (rozmezí 32 % až 37 %). U zdravých dospělých subjektů byla AUC larotrektinibu v lékové formě perorálního roztoku podobná biologické dostupnosti látky v tobolkách, přičemž C_{max} bylo o 36 % vyšší u perorálního roztoku.

Po konzumaci jídla s vysokým obsahem tuku a kalorií se u zdravých subjektů, jimž byl podáván přípravek VITRAKVI, hodnota C_{max} larotrektinibu ve srovnání s lačněním přes noc snížila o přibližně 35 % a hodnota AUC zůstala nezměněna.

Účinky látek zvyšujících gastrické pH na larotrektinib

Rozpustnost larotrektinibu závisí na pH. Studie provedené *in vitro* ukazují, že v objemu tekutiny odpovídajícím gastrointestinálnímu traktu je larotrektinib v celém rozsahu pH gastrointestinálního traktu plně rozpustný. Není tedy pravděpodobné, že by látky modifikující pH měly na larotrektinib nějaký vliv.

Distribuce

Průměrný distribuční objem larotrektinibu u zdravých dospělých subjektů dosáhl po intravenózním podání i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg hodnoty 48 l. Larotrektinib se *in vitro* vázal na proteiny lidské plazmy v přibližně 70 %, a to nezávisle na koncentraci léčiva. Poměr koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě byl přibližně 0,9.

Biotransformace

Larotrektinib byl *in vitro* metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné 100mg dávky radioaktivně značeného larotrektinibu zdravým dospělým subjektům byl hlavní složkou radioaktivního léčiva v oběhu nezměněný larotrektinib (19 %) a O-glukuronid, jenž se tvoří po odloučení skupiny hydroxypyrrolidin-urea (26 %).

Eliminace

Poločas larotrektinibu v plazmě pacientů s nádorem, jimž byl přípravek VITRAKVI podáván v dávce 100 mg dvakrát denně, byl přibližně 3 hodiny. Průměrná clearance (Cl) larotrektinibu byla po intravenózním podání i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg přípravku VITRAKVI 34 l/h.

Exkrece

Po perorálním podání 100 mg radioaktivně značeného larotrektinibu zdravým dospělým subjektům bylo 58 % aplikované radioaktivity zachyceno ve stolici a 39 % v moči. Po podání dávky i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg larotrektinibu bylo 35 % aplikované radioaktivity zachyceno ve stolici a 53 % v moči. Množství vyloučené močí jako nezměněná látka tvořilo po podání dávky i.v. mikrotraceru 29 %, což ukazuje, že přímá renální eliminace tvoří 29 % celkové hodnoty clearance.

Linearita/nelinearita

Plocha pod křivkou koncentrace v plazmě/čas (AUC) a maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) larotrektinibu po podání jedné dávky byla u zdravých dospělých subjektů až do 400 mg úměrná dávce a při dávkách 600 až 900 mg mírně vyšší než úměrná.

Zvláštní populace

Pediatričtí pacienti

Na základě farmakokinetických populačních analýz byla expozice (C_{max} a AUC) u pediatrických pacientů při doporučené dávce 100 mg/m² a maximální výši 100 mg dvakrát denně vyšší než u dospělých (ve věku ≥ 18 let), jimž byla podávána dávka 100 mg dvakrát denně (viz tabulka 7).

Údaje definující expozici umalých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 roky) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

Tabulka 7: Expozice (C_{max} a AUC v den 1^a) u pacientů podle věkových skupin a doporučené dávky 100 mg/m² s maximální dávkou 100 mg dvakrát denně.

Věková skupina	n=348 ^b	Násobný rozdíl ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 18 let ^c	
		C_{max}	AUC ^a
1 až < 3 měsíců	9	4,2	4,5
3 až < 6 měsíců	4	2,6	2,5
6 až < 12 měsíců	18	2,5	1,9
1 až < 2 roky	9	2,0	1,4
2 až < 6 let	31	2,0	1,4
6 až < 12 let	26	1,5	1,2
12 až < 18 let	27	1,2	1,0
≥ 18 let	224	1,0	1,0

^a plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase po dobu 24 hodin v den 1

^b počet pacientů od sběru dat 26. listopadu 2020

^c násobný rozdíl je poměr uvedené věkové skupiny ke skupině ≥ 18 let věku. Násobný rozdíl 1 neznámá rozdíl

Starší pacienti

Údaje o podávání přípravku starším pacientům jsou omezené. Farmakokinetické údaje jsou k dispozici pouze u 2 pacientů starších 65 let.

Pacienti s poruchou funkce jater

U subjektů s lehkou (A dle Child-Pughovy klasifikace), středně těžkou (B dle Child-Pughovy klasifikace) a těžkou (C dle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater a u zdravých dospělých kontrolních subjektů s normální funkcí jater odpovídající věku, indexu tělesné hmotnosti a pohlaví byla provedena jedna studie farmakokinetiky. Všem subjektům byla podána jedna dávka larotrektinibu ve výši 100 mg. U subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater bylo ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorováno 1,3násobné, 2násobné, resp. 3,2násobné zvýšení hodnoty AUC_{0-inf} larotrektinibu. Bylo zjištěno, že hodnota C_{max} mírně vzrostla, a to 1,1krát, 1,1krát, resp. 1,5krát.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U subjektů v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujících dialýzu a u zdravých dospělých kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin odpovídající věku, indexu tělesné hmotnosti a pohlaví byla provedena jedna studie farmakokinetiky. Všem subjektům byla podána jedna dávka larotrektinibu ve výši 100 mg. U subjektů s poruchou funkce ledvin bylo ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin pozorováno 1,25násobné zvýšení hodnoty C_{\max} larotrektinibu a 1,46násobné zvýšení hodnoty $AUC_{0-\infty}$ larotrektinibu.

Další zvláštní populace

Nezdá se, že by pohlaví mělo v klinicky významném rozsahu vliv na farmakokinetiku larotrektinibu. Ke zkoumání potenciálního vlivu rasového původu na systémovou expozici larotrektinibu nebyl k dispozici dostatek údajů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémová toxicita byla hodnocena ve studiích s denním perorálním podáváním potkanům a opicím po dobu až 3 měsíců. Dávku limitující kožní léze byly pozorovány pouze u potkanů a byly primární příčinou mortality a morbidity. U opic kožní léze pozorovány nebyly.

Klinické známky gastrointestinální toxicity limitovaly dávku u opic. U potkanů byla při dávkách odpovídajících 1- až 2násobku hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorována těžká toxicita (STD10). U opic nebyla při dávkách odpovídajících > 10násobku hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorována žádná relevantní systémová toxicita.

Embryotoxicita/teratogenita

Při denním podávání dávek toxických pro matku (tj. odpovídajících 32násobku (potkani) a 16násobku (králíci) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky) březím potkanům a králíkům v období organogeneze nebyl larotrektinib teratogenní ani embryotoxický. U obou druhů prochází larotrektinib placentou.

Reprodukční toxicita

Studie fertility nebyly s larotrektinibem provedeny. V 3měsíčních studiích toxicity neměl larotrektinib v nejvyšších hodnocených dávkách odpovídajících přibližně 7násobku (samci potkanů) a 10násobku (samci opic) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky žádný histologický účinek na samčí reprodukční orgány u potkanů a opic. Kromě toho neměl larotrektinib vliv ani na spermatogenezi u potkanů.

V 1měsíční studii opakovaného podávání dávek u potkanů bylo pozorováno nižší množství corpora lutea, zvýšená incidence období anestrů a pokles hmotnosti dělohy spojený s atrofií dělohy. Tyto účinky byly reverzibilní. Ve 3měsíčních studiích toxicity u potkanů a opic nebyly při dávkách odpovídajících přibližně 3násobku (samice potkanů) a 17násobku (samice opic) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorovány žádné účinky na samičí reprodukční orgány.

Larotrektinib byl podáván juvenilním potkanům od 7. do 70. dne po narození (postnatal day, PND). Mortalita před odstavením kojených mláďat (před PND 21) byla pozorována při vyšší dávkové úrovni, odpovídající 2,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Účinky na růst a nervový systém byly pozorovány při 0,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Hmotnostní přírůstek u mláďat (jak samců, tak samic) před odstavením byl snížený, přičemž u samic došlo po odstavení na konci expozice k nárůstu, zatímco u samců zůstal hmotnostní přírůstek snížený i po odstavení, bez zotavení. Zpomalení růstu samců bylo spojeno s opožděnou pubertou. Účinky na nervový systém (tj. změněná funkce zadních končetin a pravděpodobně vyšší incidence zavřených očních víček) vykazovaly částečné zotavení. Při vysoké dávkové úrovni byl také hlášen pokles míry zabřeznutí, a to i přes normální páření.

Genotoxicita a kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s larotrektinibem provedeny.

Larotrektinib nebyl v testech bakteriální reverzní mutace (Amesův test) a v *in vitro* testech savčí mutagenese mutagenní. V mikronukleárním *in vivo* testu u myši byl larotrektinib při maximální tolerované dávce 500 mg/kg negativní.

Farmakologické studie bezpečnosti

Farmakologie bezpečnosti larotrektinibu byla posuzována v několika studiích *in vitro* a *in vivo*, jež hodnotily jeho účinky na kardiovaskulární, respirační, gastrointestinální a centrální nervovou soustavu různých zvířecích druhů. Larotrektinib neměl při expozici (C_{max}), jež byla přibližně 6násobkem léčebné expozice u člověka, žádný nežádoucí účinek na hemodynamické parametry a intervaly EKG u telemetricky sledovaných opic. Larotrektinib nevykázal při expozici (C_{max}) minimálně 7násobně vyšší, než je expozice u člověka, žádné neurobehaviorální nálezy u dospělých zvířat (potkanů, myši a makaků jávských). Larotrektinib neměl u potkanů při expozici (C_{max}) alespoň 8krát vyšší, než je léčebná expozice u člověka, žádný vliv na respirační funkce. U potkanů larotrektinib zrychloval střevní tranzit a zvyšoval žaludeční sekreci a aciditu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěná voda
Sacharosa
Hydroxypropylbetadex 0,69
Glycerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Propylenglykol (E 1520)
Kalium-sorbát (E 202)
Methylparaben (E 218)
Citronové aroma
Přírodní aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření: 30 dní.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z jantarově hnědého skla (třída III) s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z polypropylenu (PP) a polyethylenovou (PE) těsnicí vložkou.

Krabička obsahuje jednu lahvičku se 100 ml perorálního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

Perorální stříkačka

- Použijte vhodnou stříkačku pro perorální podání se značkou CE a adaptér lahvičky (průměr 28 mm), pokud je to relevantní.
 - Pro objemy menší než 1 ml použijte stříkačku s objemem 1 ml se značkami na stupnici po 0,1 ml.
 - Pro objemy 1 ml a vyšší použijte stříkačku s objemem 5 ml se značkami na stupnici po 0,2 ml.
- Lahvičku otevřete: stlačte víčko lahvičky a otočte je proti směru hodinových ručiček.
- Do hrdla lahvičky nasad'te adaptér lahvičky a ujistěte se, že je pevně připojen.
- Uchopte stříkačku pro perorální podání a píst stlačte zcela dolů. Stříkačku pro perorální podání zasuňte do otvoru v adaptéru. Lahvičku otočte dnem vzhůru.
- Píst táhněte směrem dolů a naplňte stříkačku pro perorální podání malým množstvím roztoku, poté píst zatlačte směrem nahoru, aby ze stříkačky unikly případné bubliny. Píst pak táhněte dolů ke značce stupnice označující předepsané množství roztoku v mililitrech.
- Lahvičku nyní otočte hrdlem nahoru a vyjměte stříkačku pro perorální podání z adaptéru lahvičky.
- Píst stříkačky v ústech pomalu stlačujte a tekutinu přitom směřujte na vnitřní stranu tváře. To napomáhá procesu přirozeného polykání.
- Lahvičku uzavřete původním víčkem (adaptér ponechejte nasazený).

Nasogastrická sonda

- Použijte vhodnou nasogastrickou sondou. Vnější průměr nasogastrické sondy musí být zvolen podle charakteristik pacienta. Typický průměr sondy, délka sondy a odvozené primární objemy plnění jsou uvedeny v tabulce 8.
- Krmení má být přerušeno a sonda propláchnuta nejméně 10 ml vody. POZNÁMKA: Viz výjimky týkající se novorozenců a pacientů s omezením tekutin v níže uvedeném bodě.
- K podání přípravku VITRAKVI do nasogastrické sondy je třeba použít vhodnou stříkačku. Znovu sondu propláchněte nejméně 10 ml vody, aby bylo jisté, že přípravek VITRAKVI byl podán, a sonda byla propláchnuta. Novorozenci a děti s omezeným příjmem tekutin mohou k podání přípravku VITRAKVI vyžadovat minimální proplachovací objem 0,5 až 1 ml nebo propláchnutí vzduchem.
- Znovu zahajte krmení.

Tabulka 8: Doporučené rozměry sondy podle věkových skupin

Pacient	Průměr sondy pro standardní výživu	Průměr sondy pro velmi hustou výživu	Délka sondy (cm)	Objem pro naplnění sondy (ml)
Novorozenec	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Dítě	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Dospělý	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1385/003– VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 25. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.9.2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 2 mg natrium-benzoátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý až žlutý nebo oranžový nebo červený nebo hnědavý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek VITRAKVI je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (*NTRK*),

- kteří mají lokálně pokročilé, metastazující onemocnění nebo u nichž by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a
- pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby (viz bod 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem VITRAKVI má zahájit lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčiv.

Před zahájením léčby přípravkem VITRAKVI je třeba ze vzorku nádoru potvrdit pomocí validovaného testu přítomnost fúzního genu *NTRK*.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka u dospělých je 100 mg larotrectinibu dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pediatriká populace

Dávkování u pediatrických pacientů vychází z plochy povrchu těla (body surface area, BSA). Doporučená dávka larotreklinibu u pediatrických pacientů je 100 mg/m² dvakrát denně (v maximální výši 100 mg na dávku) až do progresse onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechání dávky

Pokud pacient dávku vynechá, nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku, nýbrž užít další dávku v následující stanovenou dobu. Jestliže pacient po užití dávky zvrací, nemá pak užít dodatečnou dávku, aby nahradil dávku eliminovanou zvracením.

Úprava dávky

U všech nežádoucích účinků 2. stupně může být vhodné pokračovat v podávání dávky, doporučuje se však pečlivě sledovat pacienta, aby nedošlo ke zhoršení toxicity. U pacientů se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2. stupně je třeba každý týden až každé dva týdny po zjištění toxicity 2. stupně provádět sériová laboratorní vyšetření, dokud se hladina ALT/AST neupraví, a stanovit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.

U nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně:

- Přípravek VITRAKVI je třeba vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí nebo se nezlepší na stupeň z výchozího stavu či stupeň 1. Jestliže nežádoucí účinek vymizí do 4 týdnů, podávání přípravku lze znovu zahájit v dávce odpovídající úpravě dávky dle tabulky níže.
- Přípravek VITRAKVI je třeba trvale vysadit, pokud nežádoucí účinek nevymizí do 4 týdnů.

Doporučené úpravy dávky přípravku VITRAKVI pro případ nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky přípravku VITRAKVI v případě nežádoucích účinků

Úprava dávky	Dospělí a pediatrickí pacienti s plochou povrchu těla alespoň 1,0 m ²	Pediatrickí pacienti s plochou povrchu těla méně než 1,0 m ²
První	75 mg dvakrát denně	75 mg/m ² dvakrát denně
Druhá	50 mg dvakrát denně	50 mg/m ² dvakrát denně
Třetí	100 mg jednou denně	25 mg/m ² dvakrát denně ^a

^a Pediatričtí pacienti užívající 25 mg/m² dvakrát denně mají zůstat na této dávce i v případě, že během léčby plocha povrchu jejich těla přesáhne 1,0 m². Maximální dávka při třetí úpravě dávky má být 25 mg/m² dvakrát denně.

U pacientů, kteří nejsou schopni přípravek VITRAKVI snášet ani po třech úpravách dávky, je nutno podávání přípravku VITRAKVI trvale ukončit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (B dle Child-Pughovy klasifikace) až těžkou (C dle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater je třeba zahajovací dávku přípravku VITRAKVI snížit o 50 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (A dle Child-Pughovy klasifikace) se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Pokud je současné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 nezbytné, je nutné snížit dávku přípravku VITRAKVI o 50 %. Poté, kdy byl daný inhibitor vysazen na dobu 3 až 5 poločasů eliminace, lze podávání přípravku VITRAKVI znovu zahájit v dávce užívané před zahájením podávání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

Způsob podání

Přípravek VITRAKVI je určen k perorálnímu podání.

Přípravek VITRAKVI je k dispozici jako tobolky nebo perorální roztok s ekvivalentní perorální biologickou dostupností a obě lékové formy jsou vzájemně zaměnitelné.

Perorální roztok se podává ústy pomocí stříkačky pro perorální podání o objemu 1 ml nebo 5 ml nebo enterálně pomocí nazogastrické sondy.

- Pro dávky do 1 ml se používá stříkačka pro perorální podání o objemu 1 ml. Vypočítaný objem dávky se má zaokrouhlit na nejbližších 0,1 ml.
- Pro dávky 1 ml a vyšší se používá stříkačka pro perorální podání o objemu 5 ml. Dávku je nutno stanovit na nejbližších 0,2 ml objemu.
- Přípravek VITRAKVI se nesmí mísit s výživovými přípravky, pokud se podává nazogastrickou sondou. Mísení s výživovými přípravky by mohlo vést k neprůchodnosti sondy.
- Pokyny k použití stříkaček pro perorální podání a vyživovacích sond viz bod 6.6.

Perorální roztok VITRAKVI lze podávat s jídlem nebo bez jídla, ale přípravek VITRAKVI se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost napříč nádorovými typy

Přínos přípravku VITRAKVI byla stanovena v jednoramenných klinických studiích zahrnující relativně malé vzorky pacientů, jejichž nádory vykazovaly fúzní gen NTRK. Příznivý účinek přípravku VITRAKVI byl u omezeného počtu nádorových typů prokázán na základě celkového výskytu a trvání odpovědi. Účinek může být kvantitativně odlišný v závislosti na typu nádoru a stejně tak i na doprovodných genetických změnách (bod 5.1). Z těchto důvodů se má přípravek VITRAKVI používat pouze v případě, že neexistují žádné možnosti léčby, pro které byl prokázán klinický přínos, nebo pokud byly tyto možnosti léčby vyčerpány (tj. neexistují uspokojivé možnosti léčby).

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky včetně závratě, poruch chůze a parestzie (viz bod 4.8). Nástup většiny nežádoucích účinků neurologického charakteru byl zaznamenán v průběhu prvních tří měsíců léčby. V závislosti na závažnosti a přetrvávání uvedených symptomů je třeba zvážit vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem VITRAKVI (viz bod 4.2).

Zvýšení hladiny aminotransferáz

U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, bylo hlášeno zvýšení hladiny ALT a AST (viz bod 4.8). K většině případů zvýšení hladiny ALT a AST došlo v průběhu prvních 3 měsíců léčby. Před podáním první dávky, v průběhu prvních 3 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater včetně vyšetření hladiny ALT a AST. Pacienty, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz transamináz, je třeba vyšetřovat častěji. V závislosti na závažnosti je třeba léčbu přípravkem VITRAKVI vysadit nebo trvale ukončit. Je-li léčba vysazena, při opětovném zahájení podávání přípravku VITRAKVI má být upraveno jeho dávkování (viz bod 4.2).

Současné podávání s induktory CYP3A4/P-gp

U přípravku VITRAKVI je nutno se vyvarovat současného podávání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4/P-gp vzhledem k riziku snížené expozice (viz bod 4.5).

Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku musí během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.5 a 4.6). Muže s reprodukčním potenciálem s netěhotnou partnerkou ve fertilním věku je nutno poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používali vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Důležité informace o některých složkách přípravku

Natrium-benzoát: tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg v 1 ml.

Sodík: tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných látek na larotreklinib

Účinky inhibitorů CYP3A, P-gp a BCRP na larotreklinib

Larotreklinib je substrát cytochromu P450 (CYP) 3A, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku VITRAKVI se silnými inhibitory CYP3A a inhibitory P-gp a BCRP (např. atazanavirem, klarithromycinem, indinavirem, itraconazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telithromycinem, troleandomycinem, vorikonazolem nebo grapefruitem) může zvýšit koncentraci larotreklinibu v plazmě (viz bod 4.2).

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a 200 mg itraconazolu (silný inhibitor CYP3A a inhibitor P-gp a BCRP) jednou denně po dobu 7 dní zvýšilo C_{max} larotreklinibu 2,8krát a AUC larotreklinibu 4,3krát.

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a jedné 600mg dávky rifampicinu (inhibitor P-gp a BCRP) zvýšilo C_{max} larotreklinibu 1,8krát a AUC larotreklinibu 1,7krát.

Účinky induktorů CYP3A a P-gp na larotreklinib

Současné podávání přípravku VITRAKVI se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A a P-gp (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, rifabutinem, rifampicinem nebo třezalkou tečkovanou) může snížit koncentraci larotreklinibu v plazmě a je nutno se ho vyvarovat (viz bod 4.4).

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání jedné 100mg dávky přípravku VITRAKVI a 600 mg rifampicinu (silný induktor CYP3A a P-gp) jedenkrát denně po dobu 11 dní snížilo C_{max} larotreklinibu o 71 % a AUC larotreklinibu o 81 %. Nejsou k dispozici klinické údaje o účinku středně silného induktoru, ale očekává se snížení expozice larotreklinibu.

Účinky larotreklinibu na jiné látky

Účinky larotreklinibu na substráty CYP3A

Klinické údaje získané u zdravých dospělých subjektů ukazují, že současné podávání přípravku VITRAKVI (100 mg dvakrát denně po dobu 10 dní) zvýšilo C_{max} perorálně podávaného midazolamu a jeho AUC ve srovnání s midazolamem samotným 1,7krát, což naznačuje, že larotreklinib je slabý inhibitor CYP3A.

Při současném podávání přípravku se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus nebo takrolimus) pacientům užívajícím přípravek VITRAKVI je nutno postupovat opatrně. Je-li souběžné podávání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím u pacientů užívajících přípravek VITRAKVI nutné, může být třeba s ohledem na nežádoucí účinky dávku substrátů CYP3A snížit.

Účinky larotreklinibu na substráty CYP2B6

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotreklinib indukuje CYP2B6. Současné podávání larotreklinibu se substráty CYP2B6 (např. bupropionem, efavirenzem) může snížit jejich expozici.

Účinky larotrektinibu na substráty jiných transportérů

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib je inhibitor OATP1B1. Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající interace se substráty OATP1B1. Proto nelze vyloučit, že současné podávání larotrektinibu se substráty OATP1B1 (např. valsartanem, statiny) může zvýšit jejich expozici.

Účinky larotrektinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib je slabý induktor enzymů regulovaných PXR (např. CYP2C rodinu a UGT). Současné podávání larotrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinidem, warfarinem, tolbutamidem nebo omeprazolem) může snížit jejich expozici.

Hormonální antikoncepce

Na základě dostupných údajů se nepředpokládá, že by larotrektinib snižoval účinnost systémově účinkujících přípravků hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově účinkující přípravky hormonální antikoncepce, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Na základě mechanismu účinku nelze vyloučit riziko poškození plodu při podávání larotrektinibu těhotným ženám. Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem VITRAKVI podstoupit těhotenský test.

Ženy ve fertilním věku je rovněž třeba poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používaly vysoce účinnou antikoncepci. Na základě dostupných údajů se nepředpokládá, že by larotrektinib snižoval účinnost systémově účinkující hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově účinkující hormonální antikoncepci, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

Muže s reprodukčním potenciálem s netěhotnou partnerkou ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používali vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání larotrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku VITRAKVI v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se larotrektinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem VITRAKVI a 3 dny po podání poslední dávky přerušeno.

Fertilita

Klinické údaje o účinku larotrektinibu na fertilitu nejsou k dispozici. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek VITRAKVI má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, byly během prvních 3 měsíců léčby hlášeny závratě a únava, převážně 1. a 2. stupně. Ty mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje v tomto období. Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud si nejsou přiměřeně jisti, že léčba přípravkem VITRAKVI na ně nemá negativní vliv (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku VITRAKVI ($\geq 20\%$) byly v pořadí dle klesající frekvence zvýšená hladina ALT (31 %), zvýšená hladina AST (29 %), zvracení (29 %), zácpa (28 %), únava (26 %), nauzea (25 %), anemie (24 %), závrať (23 %) a myalgie (20 %).

Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy v krvi (u každého $< 1\%$) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň.

U nežádoucích účinků anemie, zvýšení tělesné hmotnosti, únavy, závratí, parestezie, svalové slabosti, nauzey, myalgie, poruch chůze a zvracení byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň. Všechny hlášené nežádoucí účinky 3. stupně se vyskytly u méně než 5 % pacientů, s výjimkou anemie (7 %).

Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků, bez ohledu na vlastnosti, se vyskytlo u 6 % pacientů (po jednom případě zvýšené hladiny ALT, zvýšené hladiny AST, adenokarcinomu žlučového, poruch chůze, perforace střeva, žloutenky, progresse maligního novotvaru, sníženého počtu neutrofilů, obstrukce tenkého střeva, komprese míchy a virové infekce, citové strádání, hyperbilirubinemie, hypoventilace, motorická dysfunkce, bolest končetin, pyrexie, respirační selhání). K většině nežádoucích účinků vedoucích ke snížení dávky došlo v prvních třech měsících léčby.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku VITRAKVI byla hodnocena u 248 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *NTRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“). Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 32,5 let (rozmezí: 0,1 až 84), 39 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci ($n=248$) byl 12,5 měsíce (rozmezí: 0,03 až 57,5).

Nežádoucí účinky léčiva hlášené u pacientů ($n=248$) léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2 a tabulce 3.

Nežádoucí účinky přípravku jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů.

Skupiny nežádoucích účinků dané frekvence jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (celková bezpečnostní populace, n=248)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně	3. /4. stupeň
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	
	Časté		Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) ^a
	Méně časté		Snížený počet leukocytů (leukopenie) ^a
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestezie	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	
	Časté	Dysgeuzie ^b	Zvracení
	Méně časté		Nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	
	Časté	Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	
	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) ^a Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) ^a Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)
	Méně časté		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^a

^a Byly hlášeny reakce 4. stupně

^b Nežádoucí účinek dysgeuzie zahrnuje preferované termíny „dysgeuzie“ a „porucha chuti“

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=98); všechny stupně

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=35) ^a	Děti (n=45) ^b	Dospívající (n=18) ^c	Pediatrickí pacienti (n=98)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)
	Časté			Anemie	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestezie Poruchy chůze	Parestezie	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení
	Časté		Dysgeuzie	Zácpa	Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté		Myalgie Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost	Myalgie Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	Únava	Únava	Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	Zvýšená Alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
	Časté		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi		

^a Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášeny čtyři případy snížení počtu neutrofilů (neutropenie) a jeden případ zvýšené alkalické fosfatázy v krvi stupně 4. Hlášení případů stupně 3 zahrnovalo deset případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie),

tří případy anemie, tři případy zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) a po jednom případě zvýšené alkalické fosfatázy v krvi a zvracení.

^b Děti (2 až 11 let): hlášen jeden případ sníženého počtu leukocytů stupně 4. Šest případů stupně 3 byly hlášeny pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), dva případy anemie a po jednom případě pro zvýšenou ALT, zvýšenou AST, poruchy chůze, zvracení, parestezii a myalгии.

^c Dospívající (12 až < 18 let): nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 3 a 4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické nežádoucí účinky

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 248) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. stupeň, jenž byl zaznamenán u pěti (3 %) pacientů; zahrnoval závrať (dva pacienti, 1 %), parestezii (tři pacienti, 1 %) a poruchy chůze (jeden pacient, < 1 %). Celková incidence byla 23 % u závratí, 7 % u parestezie a 4 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky zahrnovaly závrať (1 %) a parestezii (1 %). Jeden pacient trvale ukončil léčbu kvůli poruchám chůze 3. stupně. Ve všech případech s výjimkou jednoho mohli pacienti s doloženou protinádorovou aktivitou, jimž bylo nutné snížit dávku, pokračovat v užívání snížených dávek a/nebo podle rozpisu (viz bod 4.4).

Zvýšení hladiny aminotransferáz

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 248) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení hladiny aminotransferáz, zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 3 pacientů (1 %) a zvýšení hladiny AST u 2 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 11 pacientů (4 %) a AST 3. stupně u 10 pacientů (4 %). Většina zvýšení hladiny 3. stupně byla přechodná, objevila se v prvních třech měsících léčby a upravila se na 1. stupeň do 3.–4. měsíce. Zvýšení hladiny ALT 2. stupně bylo pozorováno u 18 pacientů (7 %) a AST 2. stupně u 20 pacientů (8 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 122 pacientů (49 %) a AST 1. stupně u 115 (46 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky došlo u 13 (5 %) pacientů, resp. 12 (5 %) pacientů (viz bod 4.4). Žádný z pacientů neukončil trvale léčbu kvůli zvýšení hladiny ALT a AST 3. a 4. stupně.

Další informace týkající se zvláštních populací

Pediatrickí pacienti

Z 248 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 98 (40 %) pacientů ve věku od narození do 18 let. (n=9 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=15 ve věku ≥ 6 měsíců až < 12 měsíců, n = 7 ve věku ≥ 12 měsíců až < 2 roky, n=22 ve věku ≥ 2 roky až 6 let, n=23 ve věku ≥ 6 let až < 12 let, n=18 ve věku ≥ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně (viz tabulka 3) a vymizela, aniž by bylo nutné upravit dávky přípravku VITRAKVI nebo přípravek vysadit. Nežádoucí účinky závažnosti 3. nebo 4. stupně byly obecně častěji pozorovány u pacientů ve věku < 6 let. Byly hlášeny u 67 % pacientů od narození do < 3 měsíce a u 44 % pacientů ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 let. Bylo hlášeno, že snížení počtu neutrofilů vedlo k přerušení studijní medikace, úpravě dávky a přerušení dávkování.

Starší pacienti

Z 248 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 40 (16 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 11 (4 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrať (48 % vs. 35 % u všech dospělých pacientů), anemie (38 % vs. 24 %), svalová slabost (23 % vs. 12 % u všech dospělých pacientů), a poruchy chůze (10 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) byly častější u pacientů ve věku 65 let nebo starších.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem VITRAKVI jsou omezené. Příznaky předávkování nebyly stanoveny. V případě předávkování mají lékaři zajistit obecná podpůrná opatření a pacienta léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX12

Mechanismus účinku

Larotrektinib je adenosintrifosfát (ATP) kompetitivní a selektivní inhibitor kinázy tropomyozinových receptorů (TRK) záměrně připravený tak, aby nedocházelo k jeho aktivitě s necílenými (off-target) kinázami. Cílem působení larotrektinibu je rodina proteinů TRK zahrnující proteiny TRKA, TRKB a TRKC, jež jsou zakódovány prostřednictvím genů *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* (v uvedeném pořadí). V širokém panelu testů purifikace enzymů inhiboval larotrektinib TRKA, TRKB a TRKC, hodnoty IC₅₀ přitom dosahovaly 5-11 nM. K jediné další aktivitě kinázy docházelo při koncentraci 100krát vyšší. U nádorových modelů *in vitro* a *in vivo* larotrektinib vykazoval protinádorovou aktivitu u buněk s konstitutivní aktivací proteinů TRK způsobenou genovou fúzí, delecí regulační domény proteinu, nebo u buněk s overexpresí proteinů TRK.

In-frame genové fúze, jež jsou důsledkem přestavby chromozomů lidských genů *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3*, vedou k tvorbě onkogenních fúzních proteinů TRK. Výsledné nové chimérické onkogenní proteiny jsou aberantně exprimovány, podněcují konstitutivní aktivitu kinázy a následně aktivují navazující buněčné signální dráhy, které se podílí na proliferaci a přežití buněk. To vede ke vzniku nádoru způsobeného fúzí TRK.

Byly pozorovány mutace spojené se získanou rezistencí po progresi při podávání inhibitorů TRK. Larotrektinib vykazoval minimální aktivitu u buněčných linií s bodovými mutacemi v doméně kinázy TRKA, včetně klinicky identifikované mutace spojené se získanou rezistencí G595R. Bodové mutace v doméně kinázy TRKC spojené s klinicky identifikovanou získanou rezistencí k larotrektinibu zahrnují G623R, G696A a F617L.

Molekulární příčiny rezistence k larotrektinibu nejsou známy. Proto není známo, zda přítomnost souběžně působícího onkogenního činitele navíc k *NTRK* genové fúzi má vliv na účinnost TRK inhibice. Měřený dopad všech průvodních změn genomu na účinnost larotrektinibu je uvedena níže (viz klinická účinnost).

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

U 36 zdravých dospělých subjektů, jimž byly podávány jednotlivé dávky v rozmezí 100 mg až 900 mg, nevedl přípravek VITRAKVI ke klinicky relevantnímu prodloužení QT intervalu.

Dávka 200 mg odpovídá maximální expozici (C_{max}) podobné expozici pozorované po podání larotrektinibu 100 mg dvakrát denně v ustáleném stavu. Po podání dávky přípravku VITRAKVI bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF, přičemž maximální průměrný účinek byl pozorován mezi 3 a 24 hodinami po C_{max} , s poklesem geometrického průměru QTcF oproti výchozímu stavu o -13,2 ms (rozmezí -10 až -15,6 ms). Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.

Klinická účinnost

Přehled studií

Účinnost a bezpečnost přípravku VITRAKVI byla studována ve třech multicentrických, otevřených klinických studiích s jedním ramenem u dospělých a pediatrických pacientů s nádory (tabulka 4). Tyto studie stále probíhají.

Účast ve studii 1 a studii 3 („SCOUT“) byla umožněna pacientům s dokumentovanou fúzí genu *NTRK* i bez ní. Nezbytným předpokladem pro zařazení pacientů do studie 2 („NAVIGATE“) byl nádor způsobený fúzí TRK. Soubor sdružené analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 192 pacientů s nádory způsobenými fúzí TRK zařazených do všech tří studií, kteří měli měřitelné onemocnění posouzené na základě kritérií RECIST, verze 1.1, primární nádor nezasahující CNS a jimž byla k červenci 2020 podána alespoň jedna dávka larotrektinibu. Předpokladem zařazení pacientů byla předchozí standardní léčba vhodná pro daný typ nádoru a fázi onemocnění, skutečnost, že by pacient dle názoru zkoušejícího musel podstoupit radikální chirurgický zákrok (jako je amputace končetiny, resekce obličejů nebo zákrok způsobující paralýzu) nebo nepravděpodobnost, že by pacient v pokročilém stupni onemocnění dostupnou standardní léčbu toleroval nebo z ní měl klinicky významný užitek. Hlavními měřítky výsledků v oblasti účinnosti byla četnost celkové odpovědi na léčbu (overall response rate, ORR) a trvání odpovědi (duration of response, DOR), stanovené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (blinded independent review committee, BIRC).

Kromě toho bylo ve studii 2 („NAVIGATE“) a studii 3 („SCOUT“) léčeno 33 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Třicet dva ze 33 pacientů s primárními nádory CNS podstoupili předchozí protinádorovou léčbu (chirurgický zákrok, radioterapii a/nebo předchozí systémovou léčbu). Odpověď nádoru hodnotil zkoušející pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1.

Identifikace fúzních genů *NTRK* vycházela z metod molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 196 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 12 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 14 pacientů a technologie Nanostring, Sanger sequencing a Chromosome Microarray, každé použité u 1 pacienta.

Tabulka 4: Klinické studie, jejichž údaje byly zahrnuty do souboru analýzy účinnosti u solidních a primárních nádorů CNS

Název studie, design studie a populace pacientů	Dávka a léková forma	Typ nádoru zařazený do analýzy účinnosti	n
<p>Studie 1 NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> Otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1; pro rozšiřující fázi byla nutná prezenze nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i> Dospělí pacienti (≥ 18 let) s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i> 	Dávky až 200 mg jednou nebo dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Štítná žláza (n = 4) Slinné žlázy (n = 3) GIST (n = 2) ^a Sarkom měkké tkáně (n = 2) NSCLC (n = 1) ^{b, c} Primární nádor neznámého původu (n = 1)	13
<p>Studie 2 „NAVIGATE“ NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> Mezinárodní otevřená multinárodní studie nádorů fáze 2 typu „basket“ Dospělí a pediatričtí pacienti ≥ 12 let s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i> 	100 mg dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Štítná žláza (n = 24) ^b Sarkom měkké tkáně (n = 20) Slinné žlázy (n = 19) NSCLC (n = 13) ^{b, c} Primární nádor CNS (n = 9) Tlusté střevo a konečník (n = 8) Melanom (n = 6) Prs, nesekreční (n = 3) Prs, sekreční (n = 4) GIST (n = 2) ^a Žlučník (n = 2) Pankreas (n = 2) SCLC (n = 1) ^{b, d} Apendix (n = 1) Sarkom kosti (n = 1) Játra (n = 1) ^e Prostata (n = 1) Děložní čípek (n = 1)	118
<p>Studie 3 „SCOUT“ NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> Mezinárodní otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1/2; pro kohortu rozšiřující fáze 2 byla nutná prezenze pokročilých solidních nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i>, včetně lokálně pokročilého dětského fibrosarkomu Pediatričtí pacienti ve věku ≥ 1 měsíc až 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS 	Dávky až 100 mg/m ² dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Infantilní fibrosarkom (n = 40) Sarkom měkké tkáně (n = 26) Primární nádor CNS (n = 24) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 1) Melanom (n = 1)	94
Celkový počet pacientů (n)*			225

* Je tvořen 192 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnotící komisí (IRC) a 33 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, glioblastomu, gliomu, glioneuronálních nádorů, neuronálních a smíšených neurogliálních nádorů a primitivních neuroektodermálních nádorů, nespecifikovaných) s odpovědí nádoru vyhodnocenou zkoušejícím

^a GIST: gastrointestinální stromální nádor

^b Mozkové metastázy pozorované u 7 pacientů s NSCLC, 4 pacientů s karcinomem štítné žlázy, 2 pacientů s melanomem, 1 pacienta se SCLC a 1 pacienta s nádorem prsu (nesekrečním)

^c NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

^d SCLC: malobuněčný karcinom plic

^e Hepatocelulární karcinom

Výchozí charakteristiky 192 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 38 let (rozmezí 0,1–84 let), 37 % pacientů ve věku < 18 let a 64 % pacientů ve věku ≥ 18 let, 72 % europoidní rasy a 51 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (87 %), 2 (11 %) nebo 3 (2 %). Devadesát dva procent pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 73 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. Dvacet sedm procent všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. U těchto 192 pacientů byl nejčastěji zastoupeným typem nádoru sarkom měkké tkáně (25 %), infantilní fibrosarkom (21 %), karcinom štítné žlázy (15 %), nádor slinných žláz (11 %) a karcinom plic (8 %).

Výchozí charakteristiky u 33 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 9 let (rozmezí 1,3–79 let), 26 pacientů ve věku < 18 let a 7 pacientů ≥ 18 let, 24 pacientů europoidní rasy a 17 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (28 pacientů) nebo 2 (4 pacienti). Třicet dva (97 %) pacientů podstoupili předchozí léčbu karcinomem, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Medián předchozího absolvovaného režimu systémové léčby měl hodnotu 1.

Výsledky hodnocení účinnosti

Sdružené výsledky hodnocení účinnosti ve vztahu k četnosti celkové odpovědi na léčbu, trvání odpovědi, době do první odpovědi u primárně analyzované populace (n=192) a s později přidávanými primárními nádory CNS (n=33) v poolované populaci (n=225) jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6.

Tabulka 5: Sdružené výsledky hodnocení účinnosti u solidních nádorů s i bez nádorů CNS

Parametr účinnosti	Analýza u solidních nádorů bez primárních nádorů CNS (n = 192) ^a	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=225) ^{a, b}
Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) % ⁽ⁿ⁾ [95% CI]	72 % (139) [65; 79]	65 % (147) [59; 72]
Úplná odpověď (CR)	23 % (44)	21 % (47)
Úplná patologická odpověď ^c	7 % (13)	6 % (13)
Částečná odpověď (PR)	43 % (82)	39 % (87) ^d
Doba do první odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	1,84 [0,89; 16,20]	1,84 [0,89; 16,20]
Trvání odpovědi (medián v měsících) [rozmezí] % s trváním ≥ 12 měsíců % s trváním ≥ 24 měsíců	34,5 [1,6+; 58,5+] 79 % 66 %	34,5 [1,6+; 58,5+] 79 % 66 %

NR: nedosaženo (not reached)

+ znamená pokračující stav

^a Analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (192 pacientů).

^b Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (33 pacientů).

^c Úplná patologická odpověď byla úplná odpověď dosažená pacienty, kteří byli léčeni larotrektinibem a následně podstoupili chirurgickou resekci, přičemž při patologickém vyšetření po chirurgickém zákroku nebyly zjištěny žádné životaschopné nádorové buňky a okraje byly negativní. Nejlepší odpověď před chirurgickým zákrokem u těchto pacientů byla po chirurgickém zákroku překlasifikována jako úplná patologická odpověď podle kritérií RECIST v. 1.1.

^d Další 1 % (2 pacienti s primárními nádory CNS) vykazovalo částečnou odpověď, u níž se čeká na potvrzení.

Tabulka 6: Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle typu nádoru

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 225)	ORR ^a		DOR		
		%	95% CI	měsíce		Rozmezí (měsíce)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkom měkké tkáně	48	69 %	54 %, 81 %	78 %	63 %	1,9+; 54,7+
Infantilní fibrosarkom	40	93 %	80 %, 98 %	80 %	62 %	1,6+; 38,5+
Primární nádor CNS	33	24 %	11 %, 42 %	75 %	NR	3,8+; 22,1+
Štítná žláza	28	64 %	44 %, 81 %	94 %	76 %	2,8+; 39,2
Slinné žlázy	22	86 %	65 %, 97 %	89 %	84 %	7,4+; 58,5+
Plíce	15	87 %	60 %, 98 %	64 %	64 %	1,9; 45,1+
Tlusté střevo	8	38 %	9 %, 76 %	67 %	67 %	5,6+; 27,3+
Melanom	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	NR	1,9+; 23,2+
Prs	7					
Sekreční ^b	4	75 %	19 %, 99 %	0 %	0 %	9,4+, 11,1+
Nesekreční ^c	3	67 %	9 %, 99 %	100 %	NR	15,2+, 23,0+
Gastrointestinální stromální nádor	4	100 %	40 %, 100 %	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Sarkom kosti	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	0 %	9,5
Cholangiokarcinom ^d	2	0%	NA	NA	NA	NA
Pankreas	2	0%	NA	NA	NA	NA
Kongenitální mezoblastický nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	6,4+, 24,2+
Primární nádor neznámého původu	1	100 %	3 %, 100 %	0 %	0 %	7,4
Apendix	1	0%	NA	NA	NA	NA
Játra ^d	1	0%	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	0%	NA	NA	NA	NA
Děložní čípek	1	0%	NA	NA	NA	NA

DOR: trvání odpovědi

NA: není relevantní (not applicable) v důsledku malého počtu nebo nedostatečné odpovědi

NR: nedosaženo (not reached)+ označuje pokračující odpověď

^a hodnoceno podle analýzy nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST 1.1 pro všechny typy nádorů kromě pacientů s primárním nádorem CNS, kteří byli hodnoceni zkoušejícím pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1

^b s 2 úplnými odpověďmi, 1 částečnou odpovědí

^c s 1 úplnou odpovědí, 1 částečnou odpovědí

^d pacient, kterého nelze hodnotit

Vzhledem k vzácnosti nádorů, které jsou u pacientů způsobené fúzí TRK, byli studováni pacienti s různými typy nádorů a počet pacientů u některých typů nádorů byl omezený, což způsobuje nepřesnosti v ORR odhadu u jednotlivých typů nádorů. ORR u celkové populace nemusí odrážet očekávanou odpověď u specifického typu nádoru.

U dospělé subpopulace (n=122) byla ORR 64 %. U pediatrické subpopulace (n = 70) byla ORR 87 %.

U 198 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem byla ORR 55 % u 95 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 103 pacientů beze změn genomu byla ORR 70 %.

Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal ze 192 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby před progresí onemocnění byl 34,5 měsíce (rozmezí 1,6 až 58,5 měsíce) na základě údajů z července 2020. Sedmdesát devět procent pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle a 66 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 24 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo.

V době provádění analýzy je medián trvání odpovědi 34,5 měsíců (rozmezí: 1,6+ až 58,5+); odhaduje se, že 79 % [95% CI: 72, 86] odpovědi trvalo 12 měsíců nebo déle a 66 % [95% CI: 57, 73] odpovědi trvalo 24 měsíců nebo déle. Osmdesát devět (89 %) [95 % CI: 85, 94] léčených pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu a 82 % [95% CI: 76, 88] po dvou letech; mediánu celkové doby přežití nebylo dosud dosaženo. Medián doby přežití bez progresce byl v době provádění analýzy 33,4 měsíce, přičemž výskyt přežití bez progresce byl 67 % [95% CI: 60, 74] po 1 roce a 57 % [95% CI: 49, 65] po 2 letech. Medián změny velikosti nádoru u primární sdružené analýzy bylo zmenšení o 70 %.

Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla zjištěna potvrzená odpověď u 8 pacientů (24 %) z 33 pacientů s primárními nádory CNS, přičemž 3 z 33 pacientů (9 %) vykazovali úplnou odpověď a 5 pacientů (15 %) vykazovali částečnou odpověď. U 2 dalších pacientů (6 %) byla pozorována dosud nepotvrzená částečná odpověď. Dalších 20 pacientů (61 %) mělo stabilní onemocnění. Tři pacienti (9 %) měli progresivní onemocnění. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 1,2 do 31,3 měsíce a u 18 z 33 pacientů léčba stále pokračovala, přičemž jeden z těchto pacientů podstupoval léčbu po progresi.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s nádorem, jimž byly podávány tobolky přípravku VITRAKVI, bylo maximální hladiny larotrektinibu v plazmě (C_{max}) dosaženo přibližně 1 hodinu po podání dávky. Poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 3 hodiny; ustáleného stavu je dosaženo během 8 dní při systémové akumulaci v hodnotě 1,6násobku. Při doporučené dávce 100 mg dvakrát denně byl u dospělých v ustáleném stavu aritmetický průměr (\pm směrodatná odchylka) C_{max} 914 \pm 445 ng/ml a denní hodnota AUC 5 410 \pm 3 813 ng*h/ml. Studie provedené *in vitro* naznačují, že larotrektinib není substrátem pro OATP1B1 ani pro OATP1B3.

Studie provedené in vitro naznačují, že larotrektinib neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 v klinicky relevantní koncentraci a není pravděpodobné, že by měl vliv na clearance substrátů těchto CYP.

Studie provedené in vitro naznačují, že larotrektinib neinhibuje transportéry BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ani MATE2-K v klinicky relevantní koncentraci a není pravděpodobné, že by měl vliv na clearance těchto transportérů.

Absorpce

Přípravek VITRAKVI je k dispozici jako tobolky nebo perorální roztok.

Průměrná absolutní biologická dostupnost larotrektinibu po perorálním podání jedné 100mg dávky byla 34 % (rozmezí 32 % až 37 %). U zdravých dospělých subjektů byla AUC larotrektinibu v lékové formě perorálního roztoku podobná biologické dostupnosti látky v tobolkách, přičemž C_{max} bylo o 36 % vyšší u perorálního roztoku.

Po konzumaci jídla s vysokým obsahem tuku a kalorií se u zdravých subjektů, jimž byl podáván přípravek VITRAKVI, hodnota C_{max} larotrektinibu ve srovnání s lačněním přes noc snížila o přibližně 35 % a hodnota AUC zůstala nezměněna.

Účinky látek zvyšujících gastrické pH na larotrektinib

Rozpustnost larotrektinibu závisí na pH. Studie provedené *in vitro* ukazují, že v objemu tekutiny odpovídajícím gastrointestinálnímu traktu je larotrektinib v celém rozsahu pH gastrointestinálního traktu plně rozpustný. Není tedy pravděpodobné, že by látky modifikující pH měly na larotrektinib nějaký vliv.

Distribuce

Průměrný distribuční objem larotrektinibu u zdravých dospělých subjektů dosáhl po intravenózním podání i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg hodnoty 48 l. Larotrektinib se *in vitro* vázal na proteiny lidské plazmy v přibližně 70 %, a to nezávisle na koncentraci léčiva. Poměr koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě byl přibližně 0,9.

Biotransformace

Larotrektinib byl *in vitro* metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné 100mg dávky radioaktivně značeného larotrektinibu zdravým dospělým subjektům byl hlavní složkou radioaktivního léčiva v oběhu nezměněný larotrektinib (19 %) a O-glukuronid, jenž se tvoří po odloučení skupiny hydroxypyrolidin-urea (26 %).

Eliminace

Poločas larotrektinibu v plazmě pacientů s nádorem, jimž byl přípravek VITRAKVI podáván v dávce 100 mg dvakrát denně, byl přibližně 3 hodiny. Průměrná clearance (Cl) larotrektinibu byla po intravenózním podání i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg přípravku VITRAKVI 34 l/h.

Exkrece

Po perorálním podání 100 mg radioaktivně značeného larotrektinibu zdravým dospělým subjektům bylo 58 % aplikované radioaktivity zachyceno ve stolici a 39 % v moči. Po podání dávky i.v. mikrotraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg larotrektinibu bylo 35 % aplikované radioaktivity zachyceno ve stolici a 53 % v moči. Množství vyloučené močí jako nezměněná látka tvořilo po podání dávky i.v. mikrotraceru 29 %, což ukazuje, že přímá renální eliminace tvoří 29 % celkové hodnoty clearance.

Linearita/nelinearita

Plocha pod křivkou koncentrace v plazmě/čas (AUC) a maximální koncentrace v plazmě (C_{\max}) larotrektinibu po podání jedné dávky byla u zdravých dospělých subjektů až do 400 mg úměrná dávce a při dávkách 600 až 900 mg mírně vyšší než úměrná.

Zvláštní populace

Pediatrickí pacienti

Na základě farmakokinetických populačních analýz byla expozice (C_{\max} a AUC) u pediatrických pacientů při doporučené dávce 100 mg/m² a maximální výši 100 mg dvakrát denně vyšší než u dospělých (ve věku ≥ 18 let), jimž byla podávána dávka 100 mg dvakrát denně (viz tabulka 7).

Údaje definující expozici u malých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 let) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

Tabulka 7: Expozice (C_{\max} a AUC v den 1^a) u pacientů podle věkových skupin a doporučené dávky 100 mg/m² s maximální dávkou 100 mg dvakrát denně.

Věková skupina	n=348 ^b	Násobný rozdíl ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 18 let ^c	
		C_{\max}	AUC ^a
1 až < 3 měsíců	9	4,2	4,5
3 až < 6 měsíců	4	2,6	2,5
6 až < 12 měsíců	18	2,5	1,9
1 až < 2 roky	9	2,0	1,4
2 až < 6 let	31	2,0	1,4
6 až < 12 let	26	1,5	1,2
12 až < 18 let	27	1,2	1,0
≥ 18 let	224	1,0	1,0

^a plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase po dobu 24 hodin v den 1

^b počet pacientů od sběru dat 26. listopadu 2020

^c násobný rozdíl je poměr uvedené věkové skupiny ke skupině ≥ 18 let věku. Násobný rozdíl 1 neznámá rozdíl

Starší pacienti

Údaje o podávání přípravku starším pacientům jsou omezené. Farmakokinetické údaje jsou k dispozici pouze u 2 pacientů starších 65 let.

Pacienti s poruchou funkce jater

U subjektů s lehkou (A dle Child-Pughovy klasifikace), středně těžkou (B dle Child-Pughovy klasifikace) a těžkou (C dle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater a u zdravých dospělých kontrolních subjektů s normální funkcí jater odpovídající věku, indexu tělesné hmotnosti a pohlaví byla provedena jedna studie farmakokinetiky. Všem subjektům byla podána jedna dávka larotrektinibu ve výši 100 mg. U subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater bylo ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorováno 1,3násobné, 2násobné, resp. 3,2násobné zvýšení hodnoty AUC_{0-inf} larotrektinibu. Bylo zjištěno, že hodnota C_{\max} mírně vzrostla, a to 1,1krát, 1,1krát, resp. 1,5krát.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U subjektů v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujících dialýzu a u zdravých dospělých kontrolních subjektů s normální funkcí ledvin odpovídající věku, indexu tělesné hmotnosti a pohlaví byla provedena jedna studie farmakokinetiky. Všem subjektům byla podána jedna dávka larotrektinibu ve výši 100 mg. U subjektů s poruchou funkce ledvin bylo ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin pozorováno 1,25násobné zvýšení hodnoty C_{\max} larotrektinibu a 1,46násobné zvýšení hodnoty $AUC_{0-\infty}$ larotrektinibu.

Další zvláštní populace

Nezdá se, že by pohlaví mělo v klinicky významném rozsahu vliv na farmakokinetiku larotrektinibu. Ke zkoumání potenciálního vlivu rasového původu na systémovou expozici larotrektinibu nebyl k dispozici dostatek údajů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémová toxicita byla hodnocena ve studiích s denním perorálním podáváním potkanům a opicím po dobu až 3 měsíců. Dávku limitující kožní léze byly pozorovány pouze u potkanů a byly primární příčinou mortality a morbidity. U opic kožní léze pozorovány nebyly.

Klinické známky gastrointestinální toxicity limitovaly dávku u opic. U potkanů byla při dávkách odpovídajících 1- až 2násobku hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorována těžká toxicita (STD10). U opic nebyla při dávkách odpovídajících > 10násobku hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorována žádná relevantní systémová toxicita.

Embryotoxicita/teratogenita

Při denním podávání dávek toxických pro matku (tj. odpovídajících 32násobku (potkani) a 16násobku (králíci) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky) březím potkanům a králíkům v období organogeneze nebyl larotrektinib teratogenní ani embryotoxický. U obou druhů prochází larotrektinib placentou.

Reprodukční toxicita

Studie fertility nebyly s larotrektinibem provedeny. V 3měsíčních studiích toxicity neměl larotrektinib v nejvyšších hodnocených dávkách odpovídajících přibližně 7násobku (samci potkanů) a 10násobku (samci opic) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky žádný histologický účinek na samčí reprodukční orgány u potkanů a opic. Kromě toho neměl larotrektinib vliv ani na spermatogenezi u potkanů.

V 1měsíční studii opakovaného podávání dávek u potkanů bylo pozorováno nižší množství corpora lutea, zvýšená incidence období anestrů a pokles hmotnosti dělohy spojený s atrofií dělohy. Tyto účinky byly reverzibilní. Ve 3měsíčních studiích toxicity u potkanů a opic nebyly při dávkách odpovídajících přibližně 3násobku (samice potkanů) a 17násobku (samice opic) hodnoty AUC u člověka po podání doporučené klinické dávky pozorovány žádné účinky na samičí reprodukční orgány.

Larotrektinib byl podáván juvenilním potkanům od 7. do 70. dne po narození (postnatal day, PND). Mortalita před odstavením kojenečích mláďat (před PND 21) byla pozorována při vyšší dávkové úrovni, odpovídající 2,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Účinky na růst a nervový systém byly pozorovány při 0,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Hmotnostní přírůstek u mláďat (jak samců, tak samic) před odstavením byl snížený, přičemž u samic došlo po odstavení na konci expozice k nárůstu, zatímco u samců zůstal hmotnostní přírůstek snížený i po odstavení, bez zotavení. Zpomalení růstu samců bylo spojeno s opožděnou pubertou. Účinky na nervový systém (tj. změněná funkce zadních končetin a pravděpodobně vyšší incidence zavřených očních víček) vykazovaly částečné zotavení. Při vysoké dávkové úrovni byl také hlášen pokles míry březnosti, a to i přes normální páření.

Genotoxicita a kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s larotrektinibem provedeny.

Larotrektinib nebyl v testech bakteriální reverzní mutace (Amesův test) a v *in vitro* testech savčí mutagenese mutagenní. V mikronukleárním *in vivo* testu u myši byl larotrektinib při maximální tolerované dávce 500 mg/kg negativní.

Farmakologické studie bezpečnosti

Farmakologie bezpečnosti larotrektinibu byla posuzována v několika studiích *in vitro* a *in vivo*, jež hodnotily jeho účinky na kardiovaskulární, respirační, gastrointestinální a centrální nervovou soustavu různých zvířecích druhů. Larotrektinib neměl při expozici (C_{max}), jež byla přibližně 6násobkem léčebné expozice u člověka, žádný nežádoucí účinek na hemodynamické parametry a intervaly EKG u telemetricky sledovaných opic. Larotrektinib nevykázal při expozici (C_{max}) minimálně 7násobně vyšší, než je expozice u člověka, žádné neurobehaviorální nálezy u dospělých zvířat (potkanů, myši a makaků jávských). Larotrektinib neměl u potkanů při expozici (C_{max}) alespoň 8krát vyšší, než je léčebná expozice u člověka, žádný vliv na respirační funkce. U potkanů larotrektinib zrychloval střevní tranzit a zvyšoval žaludeční sekreci a aciditu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěná voda

Hydroxypropylbetadex 0,69

Sukralosa (E 955)

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)

Natrium-benzoát (E 211)

Jahodové aroma

Kyselina citronová (E 330)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 10 dní.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z jantarově hnědého skla (třída III) s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z polypropylenu (PP).

Krabička obsahuje dvě lahvičky, každá s 50 ml perorálního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

Perorální stříkačka

- Použijte vhodnou stříkačku pro perorální podání se značkou CE a adaptér lahvičky (průměr 28 mm), pokud je to relevantní.
 - Pro objemy menší než 1 ml použijte stříkačku s objemem 1 ml se značkami na stupnici po 0,1 ml.
 - Pro objemy 1 ml a vyšší použijte stříkačku s objemem 5 ml se značkami na stupnici po 0,2 ml.
- Lahvičku otevřete: stlačte víčko lahvičky a otočte je proti směru hodinových ručiček.
- Do hrdla lahvičky nasad'te adaptér lahvičky a ujistěte se, že je pevně připojen.
- Uchopte stříkačku pro perorální podání a píst stlačte zcela dolů. Stříkačku pro perorální podání zasuňte do otvoru v adaptéru. Lahvičku otočte dnem vzhůru.
- Píst táhněte směrem dolů a naplňte stříkačku pro perorální podání malým množstvím roztoku, poté píst zatlačte směrem nahoru, aby ze stříkačky unikly případné bubliny.
- Píst pak táhněte dolů ke značce stupnice označující předepsané množství roztoku v mililitrech.
- Lahvičku nyní otočte hrdlem nahoru a vyjměte stříkačku pro perorální podání z adaptéru lahvičky.
- Píst stříkačky v ústech pomalu stlačujte a tekutinu přitom směrujte na vnitřní stranu tváře. To napomáhá procesu přirozeného polykání.
- Lahvičku uzavřete původním víčkem (adaptér ponechejte nasazený).

Nasogastrická sonda

- Použijte vhodnou nasogastrickou sondou. Vnější průměr nasogastrické sondy musí být zvolen podle charakteristik pacienta. Typický průměr sondy, délka sondy a odvozené primární objemy plnění jsou uvedeny v tabulce 8.
- Krmení má být přerušeno a sonda propláchnuta nejméně 10 ml vody. POZNÁMKA: Viz výjimky týkající se novorozenců a pacientů s omezením tekutin v níže uvedeném bodě.
- K podání přípravku VITRAKVI do nasogastrické sondy je třeba použít vhodnou stříkačku. Znovu sondu propláchněte nejméně 10 ml vody, aby bylo jisté, že přípravek VITRAKVI byl podán, a sonda byla propláchnuta. Novorozenci a děti s omezeným příjmem tekutin mohou k podání přípravku VITRAKVI vyžadovat minimální proplachovací objem 0,5 až 1 ml nebo propláchnutí vzduchem.
- Znovu zahajte krmení.

Tabulka 8: Doporučené rozměry sondy podle věkových skupin

Pacient	Průměr sondy pro standardní výživu	Průměr sondy pro velmi hustou výživu	Délka sondy (cm)	Objem pro naplnění sondy (ml)
Novorozenec	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Dítě	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Dospělý	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1385/004– VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 25. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.9.2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.