

## 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, 1,6 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, metastatické onemocnění nebo u něhož 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 nedostaví nepřijatelná toxicita.

### Pediatrická populace

Dávkování u pediatrických pacientů vychází z plochy povrchu těla (body surface area, BSA). Doporučená dávka u pediatrických pacientů je 100 mg/m<sup>2</sup> larotrekthinibu dvakrát denně (v maximální výši 100 mg na dávku) až do progresu onemocnění nebo dokud se nedostaví 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 pečlivé sledování 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 <sup>2</sup>	Pediatričtí pacienti s plochou povrchu těla méně než 1,0 m <sup>2</sup>
<b>První</b>	75 mg dvakrát denně	75 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně
<b>Druhá</b>	50 mg dvakrát denně	50 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně
<b>Třetí</b>	100 mg jednou denně	25 mg/m <sup>2</sup> 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 polohasů eliminace, lze podávání přípravku VITRAKVI znovu zahájit v dávce užívané před započítáním 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 nazální nebo gastrické vyživovací sondy.

- Pro dávky pod 1 ml se používá stříkačka pro perorální podání o objemu 1 ml. Vypočítaný dávkový objem se má zaokrouhlit na nejbližších 0,1 ml.
- Pro dávky 1 ml a více 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 vyživovací 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 grapefruem 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

Účinnost přípravku VITRAKVI byla stanovena v jedné jednoramenné klinické studii zahrnující relativně malé vzorky pacientů, jejichž nádory vykazovaly fúzní gen NTRK. Příznivý účinek přípravku VITRAKVI byl prokázán na základě celkové míry odpovědi 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 tam, kde doposud neexistují uspokojivé možnosti léčby, pro které byl prokázán klinický přínos.

### 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 transamináz

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 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 se silnými induktory CYP3A4/P-gp

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

### Antikoncepce u žen a mužů

Ženy ve fertilním věku musí používat vysoce účinnou antikoncepci během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po ukončení léčby (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

Sacharóza: může být škodlivá pro chrup. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat.

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

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 opožděné).

## **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 dávky 100 mg přípravku VITRAKVI a dávky 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 dávky 100 mg přípravku VITRAKVI a jedné dávky 600 mg 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 dávky 100 mg přípravku VITRAKVI a dávky 600 mg rifampicinu (silný induktor CYP3A a P-gp) dvakrát 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 přípravky 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 interace se substráty OATP1B1. Proto nelze vyloučit, že současné podávání larotrektinibu se substráty OATP1B1 (např. valsartanem, statiny) může zvýšit expozici těmto substrátům.

##### *Účinky larotrektinibu na substráty PXR regulovaných enzymů*

Studie provedené *in vitro* ukazují, že larotrektinib může indukovat PXR regulované enzymy (např. CYP2C rodinu a UGT). Současné podávání larotrektinibu se substráty CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 (např. repaglinidem, warfarinem, tolbutamidem nebo omeprazolem) může snížit expozici těmto substrátům.

#### *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 účinkujících přípravků

hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově účinkující přípravky hormonální antikoncepce, 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 kojené novorozence/děti 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

Bezpečnost přípravku VITRAKVI byla hodnocena u 125 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *NTRK* v jednom ze tří klinických hodnocení. Studie 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“). Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci byla 7,4 měsíce (rozmezí: 0,03 až 40,7).

Charakteristika bezpečnostní populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 45 let (rozmezí: 0,1 až 80), 30% bylo pediatrických pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku VITRAKVI ( $\geq 20$  %) byly v pořadí dle klesající frekvence únava (32 %), zvýšená hladina ALT (31 %), závrat' (30 %), zvýšená hladina AST (29 %), zácpa (29 %), nauzea (26 %), anemie (24 %) a zvracení (20 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. stupně nebo 2. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (1 %) a zvýšené hladiny ALT ( $< 1$  %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anemie, zvýšení tělesné hmotnosti, únavy, zvýšené hladiny AST, závratí, parestezie, nauzey, myalgie a sníženého počtu leukocytů 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 léčby nežádoucích účinků, bez ohledu na vlastnosti se vyskytlo u 3 % pacientů (po jednom případě zvýšení hladiny ALT a AST, perforace střeva, žloutenky, obstrukce tenkého střeva). K většině nežádoucích účinků vedoucích ke snížení dávky došlo v prvních třech měsících léčby.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky léčiva hlášené u pacientů léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2 a tabulce 3.

Nežádoucí účinky léčiva 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 frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky léčiva hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *NTRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=125)**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Všechny stupně</b>	<b>3. /4. stupeň<sup>a</sup></b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Anemie Počet neutrofilů snížený (neutropenie) Počet leukocytů snížený (leukopenie)	
	Časté		Počet neutrofilů snížený (neutropenie) <sup>a</sup> Počet leukocytů snížený (leukopenie)
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Závrať Parestezie	
	Časté	Poruchy chůze	Závrať Parestezie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	
	Časté	Dysgeuzie	Nauzea
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Myalgie Svalová slabost	
	Časté		Myalgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava	
	Časté		Únava
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti)	
	Časté	Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená <sup>a</sup> Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti)

<sup>a</sup> Byly hlášeny reakce 4. stupně



**Tabulka 3: : Nežádoucí účinky léčiva hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *NTRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=37); všechny stupně**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=14) <sup>a</sup>	Děti (n=15) <sup>b</sup>	Dospívající (n=8) <sup>c</sup>	Pediatričtí pacienti (n=37)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Anemie Počet neutrofilů snížený (neutropenie) Počet leukocytů snížený (leukopenie)	Anemie Počet neutrofilů snížený (neutropenie) Počet leukocytů snížený (leukopenie)	Počet neutrofilů snížený (neutropenie) Počet leukocytů snížený (leukopenie)	Anemie Počet neutrofilů snížený (neutropenie) Počet leukocytů snížený (leukopenie)
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté			Závrať Parestézie	
	Časté		Parestézie Poruchy chůze		Závrať Parestézie Poruchy chůze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení	Nauzea Zvracení	Nauzea Zácpa Zvracení
	Časté		Dysgeuzie		Dysgeuzie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté			Myalgie Svalová slabost	
	Časté		Myalgie		Myalgie Svalová slabost
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava	Únava		Únava
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti)	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti) Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Alaninaminotransferáza (ALT) zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti) Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená
	Časté	Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená			

<sup>a</sup> Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášen jeden případ snížení počtu neutrofilů (neutropenie) stupně 4. Hlášení případů stupně 3 zahrnovalo 2 případy snížení počtu neutrofilů (neutropenie) a jeden případ anemie.

<sup>b</sup> Děti (2 až 11 let): nebyl hlášen žádný případ stupně 4. Po jednom případě stupně 3 bylo hlášeno pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), parestezie, myalgie, zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek hmotnosti).

<sup>c</sup> Dospívající (12 až do 18 let): nebyly hlášena žádná nežádoucí účinky stupně 3 a 4

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Neurologické nežádoucí účinky*

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 125) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. stupeň, jenž byl zaznamenán u třech (2 %) pacientů; zahrnoval závrať (jeden pacient, < 1 %) a parestezii (2 pacienti, 1,6 %). Celková incidence byla 30 % u závratí, 10 % u parestezie a 3 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky zahrnovaly závrať (2 %). Žádný z těchto nežádoucích účinků nevedl k ukončení léčby. Ve všech případech 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 transamináz*

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 125) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení hladiny transamináz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 1 pacienta (< 1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 3 pacientů (2 %) a AST 3. stupně u 2 pacientů (2 %). Většina zvýšení hladiny 3. stupně byla přechodná, objevila se v prvním nebo druhém měsíci léčby a upravila se na 1. stupeň do 3.–4. měsíce. Zvýšení hladiny ALT 2. stupně bylo pozorováno u 9 pacientů (7 %) a AST 2. stupně u 6 pacientů (5 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 26 pacientů (21 %) a AST 1. stupně u 28 (22 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky došlo u 7 (6 %) pacientů a 6 (5 %) pacientů, v uvedeném pořadí (viz bod 4.4). Žádný z pacientů neukončil trvale léčbu kvůli zvýšení ALT a AST 3. a 4. stupně.

## Další informace týkající se zvláštních populací

### *Pediatričtí pacienti*

Ze 125 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 37 (30 %) pacientů ve věku od 28 dní do 18 let. Z těchto 37 pacientů bylo 38 % ve věku 28 dní až < 2 roky (n = 14), 41 % ve věku 2 roky až < 12 let (n = 15) a 22 % ve věku 12 let až < 18 let (n = 8). Bezpečnostní profil byl ve vztahu k typu nežádoucích účinků hlášených u pediatrické populace (< 18 let) konzistentní s typy příhod pozorovanými u dospělé populace. 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. Ve srovnání s dospělými byly u pediatrických pacientů častější tyto nežádoucí účinky: zvracení (35 % vs. 14 % u dospělých), snížení počtu leukocytů (22 % vs. 9 % u dospělých), snížení počtu neutrofilů (30 % vs. 7 % u dospělých), zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (14 % vs. 2 % u dospělých) a zvýšení hladiny transamináz (ALT 41 % vs. 27 % u dospělých a AST 35 % vs. 26 % u dospělých).

### *Starší pacienti*

Ze 125 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 28 (22 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 8 (6 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů ( $\geq 65$  let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů (< 65 let). Nežádoucí účinky poruchy chůze (17 % vs. 3 % u pacientů mladších 65 let) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (4 % vs. 2 % u pacientů mladších 65 let) 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*

## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE53

#### 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  $IC_{50}$  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 downstream 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 vůči 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).

V době schválení studie stále probíhaly.

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 93 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 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 obličeje 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 9 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Všichni pacienti 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 98 pacientů, polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) použité u 1 pacienta a fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 6 pacientů, běžně prováděných v certifikovaných laboratořích.

**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
<b>Studie 1</b> NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> <li>Otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1; pro rozšiřující fázi byla nutná prezenze nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i></li> <li>Dospělí pacienti (<math>\geq 18</math> let) s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i></li> </ul>	Dávky až 200 mg jednou nebo dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Slinné žlázy (n = 3) GIST (n = 2) <sup>a</sup> NSCLC (n = 1) <sup>c</sup> Sarkom měkké tkáně (n = 1) Štítná žláza (n = 1)	8
<b>Studie 2 „NAVIGATE“</b> NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> <li>Mezinárodní otevřená multinárodní studie nádorů fáze 2 typu „basket“</li> <li>Dospělí a pediatričtí pacienti <math>\geq 12</math> let s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Slinné žlázy (n = 14) Štítná žláza (n = 9) <sup>b</sup> Sarkom měkké tkáně (n = 9) Tlusté střevo a konečník (n = 6) Melanom (n = 6) NSCLC (n = 5) <sup>b, c</sup> Primární nádor CNS (n = 4) GIST (n = 2) <sup>a</sup> Žlučník (n = 2) SCLC (n = 1) <sup>b, d</sup> Apendix (n = 1) Prs (n = 1) Sarkom kosti (n = 1) Pankreas (n = 1)	62
<b>Studie 3 „SCOUT“</b> NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Pediatričtí pacienti ve věku <math>\geq 1</math> měsíc až 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS</li> </ul>	Dávky až 100 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Dětský fibrosarkom (n = 13) Sarkom měkké tkáně (n = 11) Primární nádor CNS (n = 5) Sarkom kosti (n = 1) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 1) Melanom (n = 1)	32
Celkový počet pacientů (n)*			102

\* Je tvořen 93 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnotící komisí (IRC) a 9 pacienty s primárními nádory CNS (včetně gliomu, glioblastomu a astrocytomu) s odpovědí nádoru vyhodnocenou zkoušejícím

<sup>a</sup> GIST: gastrointestinální stromální nádor

<sup>b</sup> Mozkové metastázy pozorované u jednoho pacienta s karcinomem štítné žlázy, jednoho pacienta s NSCLC a jednoho pacienta s SCLC

<sup>c</sup> NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

<sup>d</sup> SCLC: malobuněčný karcinom plic

Výchozí charakteristiky 93 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 41 let (rozmezí 0,1–78 let), 30 % pacientů < 18 let věku a 70 % pacientů  $\geq 18$  let věku, 70 % europoidní rasy a 53 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (89 %) nebo 2 (11 %). 97 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou

jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 77 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. 23 % všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. Nejčastěji zastoupeným typem nádoru byl sarkom měkké tkáně (23 %), nádor slinných žláz (18 %), dětský fibrosarkom (14 %), karcinom štítné žlázy (11 %), karcinom plic a melanom (8 % u každého typu) a karcinom tlustého střeva a konečníku (6 %).

Výchozí charakteristiky u 9 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 12 let (rozmezí 2-79 let), 6 pacientů < 18 let věku a 3 pacienti ≥ 18 let, 8 pacientů europoidní rasy a 5 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (8 pacientů) nebo 2 (1 pacient). Všichni pacienti 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=93) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=9) v poolované populaci (n=102) jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6. uvádí tabulka 5 a tabulka 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 = 93) <sup>a</sup>	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=102) <sup>a, b</sup>
<b>Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) %<sup>(n)</sup></b> [95% CI]	72 % (67) [62, 81]	67 % (68) [57; 76]
Úplná odpověď (CR)	16 % (15)	15 % (15)
Úplná odpověď na chirurgický zákrok <sup>c</sup>	1 % (1)	1 % (1)
Částečná odpověď (PR)	55 % (51)	51 % (52)
<b>Doba do první odpovědi</b> (medián v měsících) [rozmezí]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
<b>Trvání odpovědi</b> (medián v měsících) [rozmezí] % s trváním ≥ 6 měsíců % s trváním ≥ 12 měsíců	NR [1,6+; 38,7+] 88 % 75 %	NR [1,6+; 38,7+] 88 % 75 %

NR: nedosaženo (not reached)

+ znamená pokračující stav

<sup>a</sup> Analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (93 pacientů).

<sup>b</sup> Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (9 pacientů).

<sup>c</sup> Pediatrický pacient (věk 6 měsíců v době zařazení) s lokálně pokročilým neresekovatelným dětským fibrosarkomem s úplnou odpovědí na chirurgický zákrok.

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

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 102)	ORR		DOR	
		%	95% CI	≥ 12 měsíců	Rozmezí (měsíce)
Sarkom měkké tkáně <sup>a</sup>	21	81 %	58 %, 95 %	78 %	1,9+; 38,7+
Slinné žlázy <sup>a</sup>	17	88 %	64 %, 99 %	91 %	3,7+; 33,7+
Dětský fibrosarkom <sup>a</sup>	13	92 %	64 %, 100 %	60 %	1,6+; 17,3+
Štítná žláza <sup>a</sup>	10	70 %	35 %, 93 %	86 %	3,7; 29,8+
Primární CNS <sup>b</sup>	9	11 %	0 %, 48 %	NR	2,0+
Plíce <sup>a</sup>	7	71 %	29 %, 96 %	75 %	7,4+; 25,8+
Melanom <sup>a</sup>	7	43 %	10 %, 82 %	50 %	1,9+; 23,2+
Tlusté střevo <sup>a</sup>	6	33 %	4 %, 78 %	NR	5,6; 9,2+
Gastrointestinální stromální nádor <sup>a</sup>	4	100 %	40 %, 100 %	67 %	7,4+; 20,0+
Sarkom kostí <sup>a</sup>	2	50 %	1 %, 99 %	0 %	9,5
Cholangiokarcinom <sup>a</sup>	2	SD, NE	NA	NA	NA
Kongenitální mezoblastický nefrom <sup>a</sup>	1	100 %	3 %, 100 %	NR	9,8+
Apendix <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA
Prs <sup>a, c</sup>	1	PD	NA	NA	NA
Pankreas <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA

DOR: trvání odpovědi

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

NE: nehodnotitelné (not evaluable)

NR: nedosaženo (not reached)

PD: progresivní onemocnění (progressive disease)

SD: stabilizace onemocnění (stable disease)

+ označuje pokračující odpověď

<sup>a</sup> analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST 1.1

<sup>b</sup> pacienti s primárním nádorem CNS byli hodnoceni zkoušejícím pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1

<sup>c</sup> nesekreční

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=65) byla ORR 68 %. U pediatrické subpopulace (n = 28) byla ORR 82 %.

U 85 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem, byla ORR 58 % u 48 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 37 pacientů beze změn genomu byla ORR 84 %.

#### Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal z 93 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby byl 12,1 měsíce (rozmezí 0,66 až 40,7 měsíce) na základě údajů z července 2018. 52 % pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle a 30 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 18 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo. V době provádění analýzy nebylo mediánu trvání odpovědi dosaženo; 75 % pacientů vykazovalo pokračující odpověď, přičemž se odhaduje, že 88 % odpovědí trvalo 6 měsíců nebo déle a 75 % odpovědí trvalo 12 měsíců nebo déle. Osmdesát osm procent (88 %) [95 % CI: 81, 95] léčených

pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu. Mediánu doby přežití bez progresu nebylo v době provádění analýzy dosaženo.

Medián změny velikosti nádoru u primární sružené analýzy bylo zmenšení o 66 %.

### Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla odpověď, již měl posoudit zkoušející, vyhodnotitelná u 8 z 9 zařazených pacientů s primárními nádory CNS. Částečná odpověď byla pozorována u 1 pacienta. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 2,8 do 9,2 měsíce a u 6 z 9 pacientů léčba stále pokračovala.

### Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného 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 karcinomem, 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 (GI) 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. microtraceru a současném perorálním podání dávky 100 mg hodnoty 48 l, což poukazuje na průměrnou distribuci z plazmy do tkání. 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 metabolizován převážně *in vitro* 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. microtraceru 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. microtraceru 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. microtraceru 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 expozice ( $C_{max}$  a AUC) u pediatrických pacientů (ve věku 1 měsíc až < 3 měsíce) byla při doporučené dávce 100 mg/m<sup>2</sup> a maximální výši 100 mg dvakrát denně 3krát vyšší než u dospělých (ve věku ≥ 18 let), jimž byla podávána dávka 100 mg dvakrát denně. Při doporučené dávce byla  $C_{max}$  u pediatrických pacientů (≥ 3 měsíce až < 12 let) vyšší než u dospělých, ale AUC byla podobná jako u dospělých.

Údaje definující expozici u malých dětí (ve věku 1 měsíc až < 6 let) při doporučené dávce jsou omezené (n=33).

### *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 larotrektribu 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 a 3,2násobné zvýšení hodnoty  $AUC_{0-inf}$  larotrektribu (v uvedeném pořadí). Bylo zjištěno, že hodnota  $C_{max}$  mírně vzrostla, a to 1,1krát, 1,1krát a 1,5krát (v uvedeném pořadí).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U subjektů v konečném 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 larotrektribu ve výši 100 mg. U subjektů s poruchou funkce ledvin bylo ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin pozorováno 1,25násobné zvýšení hodnoty  $C_{max}$  larotrektribu a 1,46násobné zvýšení hodnoty  $AUC_{0-inf}$  larotrektribu.

#### *Další zvláštní populace*

Nejevilo se, že by pohlaví mělo v klinicky významném rozsahu vliv na farmakokinetiku larotrektribu. Ke zkoumání potenciálního vlivu rasového původu na systémovou expozici larotrektribu 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 morbidit. 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 larotrektrib teratogenní ani embryotoxický. U obou druhů prochází larotrektrib placentou.

#### Reprodukční toxicita

Studie fertility nebyly s larotrektribem provedeny. V 3měsíčních studiích toxicity neměl larotrektrib 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 larotrektrib 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 (PND). Mortalita před odstavením kojeneč 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. Váhový 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 váhový 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

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 jantarového skla (třída III) s dětským bezpečnostním víčkem z polypropylenu (PP) a polyethylenovou (PE) těsnicí vložkou.

Jedna 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 nasadte 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 vyživovací sonda*

- Použijte vhodnou nasogastrickou vyživovací sondou. Vnější průměr nasogastrické vyživovací sondy musí být zvolen podle charakteristik pacienta. Typický průměr sondy, délka sondy a odvozené primární objemy plnění jsou uvedeny v Tabulce 7.
- Vyživování 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 vyživovací 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 7: 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(A)**

EU/1/19/1385/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. září 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.9.2019

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