

PŘÍLOHA I
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 25 mg tvrdé tobolky
VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 25 mg.

VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky

Bílá, neprůhledná, tvrdá želatinová tobolka velikosti 2 (18 mm dlouhá x 6 mm široká) s modrým potiskem BAYER ve tvaru kříže a „25 mg“ na těle tobolky.

VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

Bílá, neprůhledná, tvrdá želatinová tobolka velikosti 0 (22 mm dlouhá x 7 mm široká) s modrým potiskem BAYER ve tvaru kříže a „100 mg“ na těle tobolky.

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 body 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 larotrektnibu 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 larotrektnibu 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 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 všech nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně nedoprovázených abnormálními hodnotami testů funkce jater:

- Přípravek VITRAKVI je třeba vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí nebo se nezlepší na stupeň z výchozího stavu či stupeň 1. Pokud dojde k ústupu obtíží do 4 týdnů, pokračujte v další úpravě dávky.
- 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 Pediatrickí 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.

Doporučené úpravy dávky pro případ abnormálních hodnot testů funkce jater během léčby přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky a léčba přípravkem VITRAKVI v případě abnormálních hodnot testů funkce jater

Laboratorní parametry	Doporučená opatření
2. stupeň ALT a/nebo AST (> 3 krát ULN a ≤ 5 krát ULN)	- Po zjištění toxicity 2. stupně provádějte často sériová laboratorní vyšetření, dokud se nežádoucí účinek neupraví. Cílem je zjistit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.
3. stupeň ALT a/nebo AST (> 5 krát ULN a ≤ 20 krát ULN) nebo 4. stupeň ALT a/nebo AST (> 20 krát ULN) s bilirubinem < 2 krát ULN	- Přerušete léčbu, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nezlepší na hodnotu z výchozího stavu. Často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. Pokud se nežádoucí účinek neupraví, léčbu trvale vysad'te. - Pokud se nežádoucí účinek upraví, léčbu znovu zahajte v dávce odpovídající hodnotě při následující úpravě dávky. Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud po opětovném zahájení léčby dojde ke zvýšení hodnoty na 4. stupeň ALT a/nebo AST, léčbu trvale vysad'te.
ALT a/nebo AST ≥ 3 krát ULN s bilirubinem ≥ 2 krát ULN	- Vysad'te léčbu a často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. - Zvažte trvalé vysazení léčby. - Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud se léčba znovu zahájí, má dávka odpovídat nejbližší nižší hodnotě dávky. Po opětovném zahájení léčby často sledujte funkci jater. - Pokud se po opětovném zahájení léčby nežádoucí účinek vyskytne znovu, léčbu trvale vysad'te.

ALT alaninaminotransferáza

AST aspartátaminotransferáza

ULN horní hranice normy (*upper limit of normal*)

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) až těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater je třeba zahajovací dávku přípravku VITRAKVI snížit o 50 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) 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.

Pacientovi je třeba sdělit, aby tobolky polykal celé a zapil je sklenicí vody. Kvůli hořké chuti se tobolky nemají otevírat, žvýkat ani drtit.

Tobolky lze podávat s jídlem nebo bez jídla, ale nemají se užívat spolu s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou.

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 byl stanoven 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).

Hepatotoxicita

U pacientů, jimž byl podáván larotrektinib, byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně zvýšení hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubinu (viz bod 4.8). K většině případů zvýšení hladiny ALT a AST došlo do 3 měsíců od zahájení léčby. U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu ≥ 2 krát ULN.

U pacientů se zvýšením hladiny jaterních aminotransferáz je třeba podle závažnosti hepatotoxicity podávání přípravku VITRAKVI přerušit, upravit jeho dávku nebo jej trvale vysadit (viz bod 4.2).

Před podáním první dávky, poté během prvního měsíce léčby každé 2 týdny, následovně v průběhu prvních 6 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater

včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu. Pacienty, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz, je nutné vyšetřovat častěji (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 body 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).

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 nebo středně 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 silnými induktory 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 larotrekthinibu na jiné látky

Účinky larotrekthinibu 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 larotrekthinib je slabý inhibitor CYP3A.

Při současném podávání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanilu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, fentanylu, pimozidu, chinidinu, sirolimu nebo takrolimu) 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 larotrekthinibu na substráty CYP2B6

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

Účinky larotrekthinibu na substráty jiných transportérů

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

Účinky larotrekthinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

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

Hormonální antikoncepce

V současné době není známo, zda larotrekthinib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotrekthinibu 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. V současné době není známo, že by larotrekthinib snižoval účinnost systémově účinkující hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotrekthinibu 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 larotrektrib/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 larotrektribu 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 larotrektrib, 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 (35 %), zvýšená hladina AST (32 %), zvracení (29 %), anémie (28 %), zácpa (27 %), průjem (26 %), nauzea (23 %), únava (22 %) a závrať (20 %).

Většina těchto nežádoucích účinků byla 2. nebo 3. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů, sníženého počtu trombocytů, svalové slabosti a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy v krvi (u každého $< 1\%$) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anémie (6 %), zvýšení tělesné hmotnosti (4 %), průjmu (3 %), poruch chůze a zvracení (u každého 1 %) a únavy, závratí, parestzie, nauzey, myalgie a zácpy (u každého $< 1\%$) byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň. Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků se vyskytlo u 2 % pacientů (po 2 případech sníženého počtu neutrofilů, zvýšené hladiny ALT a zvýšené hladiny AST, po 1 případě poruch chůze a svalové slabosti). 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 361 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *TRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“) a v období po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 39,0 let (rozmezí: 0 až 90), 37 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci ($n=361$) byl 13,1 měsíce (rozmezí: 0,1 až 76,4).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů ($n=361$) léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4.

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 (z dostupných údajů nelze určit).

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

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s karcinomem pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (celková bezpečnostní populace, n=361) a v období po uvedení přípravku na trh

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	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) ^a Snížený počet leukocytů (leukopenie) ^{a, b}
	Méně časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) ^{a, b}
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestzie	Poruchy chůze
	Méně časté		Závrať Parestzie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	
	Časté	Dysgeuzie ^c	Průjem
	Méně časté		Zvracení Nauzea Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Poškození jater ^d	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	
	Časté	Svalová slabost	
	Méně časté		Myalgie Svalová slabost ^{a, b}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Méně 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, b}

^a Byly hlášeny nežádoucí účinky 4. stupně

^b Frekvence činila u každého stupně < 1 %

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

^d Zahrnuje případy s hodnotou ALT/AST $\geq$ 3krát ULN a hodnotou bilirubinu $\geq$ 2krát ULN

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=135); všechny stupně

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=43)^a	Děti (n=67)^b	Dospívající (n=25)^c	Pediatrickí pacienti (n=135)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)
	Časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestezie Poruchy chůze	Parestezie Poruchy chůze	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem
	Časté		Dysgeuzie		Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Časté		Svalová slabost	Svalová slabost	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 alkalická fosfatáza v krvi	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 alkalická fosfatáza v krvi

^a Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášeno 5 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie) stupně 4 a 2 případy zvýšené alkalické fosfatázy v krvi. Případy stupně 3 zahrnovaly 11 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie), 4 případy zvýšené ALT, po 3 případech anemie a zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), po 2 případech zvýšené alkalické fosfatázy v krvi, průjmu a zvracení a 1 případ zvýšené AST.

- ^b Děti (2 až 11 let): hlášen 1 případ sníženého počtu leukocytů stupně 4. Osm případů stupně 3 bylo hlášeno pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), po 2 případech anemie, průjmů a zvracení a po 1 případě pro zvýšenou ALT, zvýšenou AST, poruchy chůze, zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), parestézii a myalgii.
- ^c Dospívající (12 až < 18 let): nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny po 1 případě zvýšené ALT, zvýšené AST, únavy, poruch chůze a svalové slabosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické nežádoucí účinky

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupeň, jenž byl zaznamenán u 10 (3 %) pacientů; zahrnoval poruchy chůze (4 pacienti, 1 %), závrať (3 pacienti, < 1 %) a parestézii (3 pacienti, < 1 %). Celková incidence byla 20 % u závratí, 6 % u parestézie a 5 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky nebo přerušení léčby zahrnovaly závrať (1 %), poruchy chůze (< 1 %) a parestézii (< 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).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených přípravkem VITRAKVI byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu.

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení aminotransferáz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 7 pacientů (2 %) a zvýšení hladiny AST u 4 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 25 pacientů (7 %) a AST 3. stupně u 22 pacientů (6 %). 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 35 pacientů (10 %) a AST 2. stupně u 32 pacientů (9 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 173 pacientů (48 %) a AST 1. stupně u 177 (49 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky nebo přerušení léčby došlo u 24 (7 %) pacientů, resp. 21 (6 %) pacientů (viz bod 4.4). Dva pacienti ukončili trvale léčbu – 1 pacient kvůli zvýšení hladiny ALT 3. stupně a 1 pacient kvůli zvýšení hladiny AST 3. stupně.

U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu $\geq$ 2krát ULN. U některých byl přípravek VITRAKVI vysazen a pak znovu podáván ve snížené dávce, zatímco u jiných byla léčba trvale ukončena (viz bod 4.4).

Další informace týkající se zvláštních populací

Pediatrickí pacienti

Z 361 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 135 (37 %) pacientů ve věku od narození do 18 let (n=13 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=17 ve věku ≥ 6 měsíců až < 12 měsíců, n=9 ve věku ≥ 12 měsíců až < 2 roky, n=31 ve věku ≥ 2 roky až < 6 let, n=36 ve věku ≥ 6 let až < 12 let, n=25 ve věku ≥ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně 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 69 % 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 361 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 69 (19 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 22 (6 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrat' (30 % vs. 28 % u všech dospělých pacientů), anémie (35 % vs. 27 % u všech dospělých pacientů), průjem (25 % vs. 22 % u všech dospělých pacientů), svalová slabost (13 % vs. 10 % u všech dospělých pacientů), snížený počet trombocytů (12 % vs. 6 % u všech dospělých pacientů), poruchy chůze (9 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) a dysgeuzie (9 % vs. 6 % 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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

Larotreklinib 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 larotreklinibu 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 larotreklinib 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* larotreklinib 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 pozitivní fúzí TRK.

Byly pozorovány mutace spojené se získanou rezistencí po progresi při podávání inhibitorů TRK. Larotreklinib 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 larotreklinibu zahrnují G623R, G696A a F617L.

Molekulární příčiny rezistence k larotreklinibu 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 larotreklinibu je uveden níže (viz klinická účinnost).

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyzilogie

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 larotreklinibu 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 5). 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 primární analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 302 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 2023 podána alespoň jedna dávka larotreklinibu. 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 míra četnosti celkové odpovědi na léčbu (overall response rate, ORR) a trvání odpovědi (duration of response, DOR), stanovené zaslepenou nezávislou hodnoticí komisí (blinded independent review committee, BIRC). Kromě toho bylo ve studii 2 („NAVIGATE“) a studii 3 („SCOUT“) léčeno 55 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Čtyřicet z 55 pacientů s primárními nádory CNS podstoupilo 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 ze vzorků tkáně pro metody molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 320 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 14 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 18 pacientů a další metody testování (technologie sekvenování, nanostring, sanger sequencing nebo chromosome microarray) použité u 5 pacientů.

Tabulka 5: 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 - 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 - Mezinárodní otevřená 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)	NSCLC (n = 29) ^{b, c} Sarkom měkké tkáně (n = 28) Štítná žláza (n = 26) ^b Slinné žlázy (n = 24) Tlusté střevo (n = 24) Primární nádor CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Prs, nesekreční (n = 9) ^b Pankreas (n = 7) Prs, sekreční (n = 5) Cholangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Žaludek (n = 3) Prostata (n = 2) Appendix, atypický karcinoid plic, sarkom kosti, děložní čípek, játra ^e , duodenum, zevní zvukovod ^b , jícen, SCLC ^{b, d} , rektum, varlata ^b , thymus, primární nádor neznámého původu, uroteliální karcinom, děloha (n = 1 u každého typu)	208

Studie 3 „SCOUT“ NCT02637687 • Mezinárodní otevřená studie zvyšování dávků 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 infantilního fibrosarkomu • Pediatričtí pacienti ve věku od narození do 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 = 49) Sarkom měkké tkáně (n = 42) ^b Primární nádor CNS (n = 36) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 2) Prs sekreční, děložní čípek, lipofibromatóza, melanom, štítná žláza (n = 1 u každého typu)	136
Celkový počet pacientů (n)*			357

* Je tvořen 302 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnoticí komisí (IRC) a 55 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, gangliogliomu, 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 byly pozorovány u některých pacientů s těmito typy nádorů: karcinomem plic (NSCLC, SCLC), karcinomem štítné žlázy, melanomem, nádorem prsu (nesekrečním), karcinomem zevního zvukovodu, sarkomem měkké tkáně a nádorem varlat

^c NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

^d SCLC: malobuněčný karcinom plic

^e Hepatocelulární karcinom

Výchozí charakteristiky 302 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 44 let (rozmezí 0-90 let), 33 % pacientů ve věku < 18 let a 67 % pacientů ve věku ≥ 18 let, 55 % europoidní rasy a 47 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (88 %), 2 (10 %) nebo 3 (2 %). Devadesát jedno procento pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 71 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. Dvacet šest procent všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. U těchto 302 pacientů byl nejčastěji zastoupeným typem nádoru sarkom měkké tkáně (24 %), infantilní fibrosarkom (16 %), karcinom plic (11 %), karcinom štítné žlázy (10 %), nádory slinných žláz (9 %) a karcinom tlustého střeva (8 %).

Výchozí charakteristiky u 55 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 11 let (rozmezí 0-79 let), 38 pacientů ve věku < 18 let a 17 pacientů ≥ 18 let, 36 pacientů europoidní rasy a 27 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (47 pacientů) nebo 2 (5 pacientů). Padesát dva (95 %) pacientů podstoupilo 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=302) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=55) v poolované populaci (n=357) jsou uvedeny v tabulkách 6 a 7.

Tabulka 6: Sdružené výsledky hodnocení účinnosti u solidních nádorů s i bez nádorů CNS

Parametr účinnosti	Analýza u solidních nádorů bez primárních nádorů CNS (n = 302) ^a	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=357) ^{a, b}
Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) % (n) [95% CI]	65 % (195) [59; 70]	59 % (210) [54; 64]
Úplná odpověď (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Úplná patologická odpověď ^c	6 % (17)	5 % (17)
Částečná odpověď (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Doba do první odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvání odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	43,3 [0,0+; 73,7+]	43,3 [0,0+; 73,7+]
% s trváním $\geq$ 12 měsíců	79 %	78 %
% s trváním $\geq$ 24 měsíců	67 %	65 %
% s trváním $\geq$ 36 měsíců	55 %	54 %
% s trváním $\geq$ 48 měsíců	48 %	47 %

+ znamená pokračující stav

^a Analýza nezávislé hodnoticí komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (302 pacientů).

^b Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (55 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.

Tabulka 7: Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle typu nádoru*

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 357)	ORR ^a		DOR			Rozmezí (měsíce)
		%	95% CI	měsíce			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom měkké tkáně	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primární nádor CNS	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantilní fibrosarkom	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plíce	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Štítná žláza	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Slinné žlázy	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Tlusté střevo	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Prs	15						
Nesekreční ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekreční ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanom	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinální stromální nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitální mezoblastický nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9, 44,5+
Děložní čípek	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Primární nádor neznámého původu	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Zevní zvukovod	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

DOR: trvání odpovědi

NE: nelze vyhodnotit

NR: nedosaženo (not reached)

* u následujících typů nádorů nejsou k dispozici žádné údaje: cholangiokarcinom (n = 4), karcinom žaludku (n = 3), karcinom prostaty (n = 2), karcinom apendixu, jater, duodena, lipofibromatoza, karcinom, , jícnu, rekta, varlat, thymu, dělohy a uroteliální karcinom (n = 1 u každého typu)

+ 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 se 3 kompletními odpověďmi, 2 částečnými odpověďmi

^c s 1 úplnou odpovědí, 2 částečnými odpověďmi

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=220) byla ORR 50 %. U pediatrické subpopulace (n = 137) byla ORR 72 %.

U 247 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem byla ORR 54 % u 117 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 130 pacientů beze změn genomu byla ORR 68 %.

Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal ze 302 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby před progresí onemocnění byl 14,4 měsíce (rozmezí 0,1 až 87,4 měsíce) na základě údajů z července 2023. Padesát tři procent pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle, 36 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 24 měsíců nebo déle a 24 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 36 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo.

V době provádění analýzy je medián trvání odpovědi 43,3 měsíců (rozmezí: 0,0+ až 73,7+), odhaduje se, že 79 % [95% CI: 72, 85] odpovědi trvalo 12 měsíců nebo déle, 67 % [95% CI: 60, 74] odpovědi trvalo 24 měsíců nebo déle a 55 % [95% CI: 47, 64] odpovědi trvalo 36 měsíců nebo déle. Osmdesát tři procent (83 %) [95% CI: 79, 87] léčených pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu, 74 % [95% CI: 68, 79] po dvou letech po zahájení léčby a 70 % [95% CI: 64, 75] bylo naživu po třech letech; mediánu celkové doby přežití nebylo dosud dosaženo. Medián doby přežití bez progresce byl v době provádění analýzy 28,1 měsíce, přičemž výskyt přežití bez progresce byl 62 % [95% CI: 56, 68] po 1 roce, 54 % [95% CI: 48, 60] po 2 letech a 43 % [95% CI: 37, 50] po 3 letech.

Medián změny velikosti nádoru u primární sdružené analýzy bylo zmenšení o 65 %.

Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla zjištěna potvrzená odpověď u 15 pacientů (27 %) z 55 pacientů s primárními nádory CNS, přičemž 3 z 55 pacientů (5 %) vykazovali úplnou odpověď a 12 pacientů (22 %) vykazovalo částečnou odpověď. Dalších 24 pacientů (44 %) mělo stabilní onemocnění. Dvanáct pacientů (22 %) mělo progresivní onemocnění. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 1,2 do 62,9 měsíce a u 16 z 55 pacientů léčba stále pokračovala, přičemž 15 z těchto pacientů podstupovalo 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 larotrektrinibu 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 larotrektrinib není substrátem pro OATP1B1 ani pro OATP1B3.

Studie provedené *in vitro* naznačují, že larotrektrinib 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 larotrektrinib 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-urey (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 8). Údaje definující expozici u malých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 roky) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

Tabulka 8: 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 neznamená 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 (třída A dle Childa aPugha), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugha) a těžkou (třída C dle Childa a Pugha) 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, resp. 3,2násobné zvýšení hodnoty AUC_{0-inf} larotrektribu. 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 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

Nezdá 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. Kožní léze limitující dávku 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 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. V 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 samčí 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 mutageny mutagenní. V mikronukleovém *in vivo* testu u myší 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 systém, centrální nervovou, respirační a gastrointestinální 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

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Bílý šelak zbavený vosku

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon 1000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z polypropylenu (PP) a zatavenou polyethylenovou (PE) vrstvou.

Krabička obsahuje jednu lahvičku s 56 tvrdými tobolkami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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/1/19/1385/001– VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002– VITRAKVI 100 mg

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 7. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 larotrectinibu 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 larotrektinibu 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 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 všech nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně nedoprovázených abnormálními hodnotami testů funkce jater:

- Přípravek VITRAKVI je třeba vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí nebo se nezlepší na stupeň z výchozího stavu či stupeň 1. Pokud dojde k ústupu obtíží do 4 týdnů, pokračujte v další úpravě dávky.
- 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 Pediatrickí 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.

Doporučené úpravy dávky pro případ abnormálních hodnot testů funkce jater během léčby přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky a léčba přípravkem VITRAKVI v případě abnormálních hodnot testů funkce jater

Laboratorní parametry	Doporučená opatření
2. stupeň ALT a/nebo AST (> 3krát ULN a ≤ 5krát ULN)	- Po zjištění toxicity 2. stupně provádějte často sériová laboratorní vyšetření, dokud se nežádoucí účinek neupraví. Cílem je zjistit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.
3. stupeň ALT a/nebo AST (> 5krát ULN a ≤ 20krát ULN) nebo 4. stupeň ALT a/nebo AST (> 20krát ULN) s bilirubinem < 2krát ULN	- Přerušete léčbu, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nezlepší na hodnotu z výchozího stavu. Často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. Pokud se nežádoucí účinek neupraví, léčbu trvale vysad'te. - Pokud se nežádoucí účinek upraví, léčbu znovu zahajte v dávce odpovídající hodnotě při následující úpravě dávky. Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud po opětném zahájení léčby dojde ke zvýšení hodnoty na 4. stupeň ALT a/nebo AST, léčbu trvale vysad'te.
ALT a/nebo AST ≥ 3krát ULN s bilirubinem ≥ 2krát ULN	- Vysad'te léčbu a často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. - Zvažte trvalé vysazení léčby. - Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud se léčba znovu zahájí, má dávka odpovídat nejbližší nižší hodnotě dávky. Po opětném zahájení léčby často sledujte funkci jater. - Pokud se po opětném zahájení léčby nežádoucí účinek vyskytne znovu, léčbu trvale vysad'te.

ALT alaninaminotransferáza

AST aspartátaminotransferáza

ULN horní hranice normy (*upper limit of normal*)

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) až těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater je třeba zahajovací dávku přípravku VITRAKVI snížit o 50 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) 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 výživových sond viz bod 6.6.

Perorální roztok lze podávat s jídlem nebo bez jídla, ale nemá se používat s grapefruitelem nebo grapefruitovou šťávou.

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 byl stanoven 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).

Hepatotoxicita

U pacientů, jimž byl podáván larotrektrib, byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně zvýšení hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubinu (viz bod 4.8). K většině případů zvýšení hladiny ALT a AST došlo do 3 měsíců od zahájení léčby. U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu ≥ 2 krát ULN.

U pacientů se zvýšením hladiny jaterních aminotransferáz je třeba podle závažnosti hepatotoxicity podávání přípravku VITRAKVI přerušit, upravit jeho dávku nebo jej trvale vysadit (viz bod 4.2). Před podáním první dávky, poté během prvního měsíce léčby každé 2 týdny, následovně v průběhu prvních 6 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu. Pacienti, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz, je nutné vyšetřovat častěji (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 zuby. 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 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 nebo středně silnými inhibitory CYP3A a inhibitory P-gp a BCRP (např. atanazavirem, 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 silnými induktory 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 substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanilu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, fentanylu, pimoziidu, chinidinu, sirolimu nebo takrolimu) 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 larotrekthinibu na substráty jiných transportérů

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

Účinky larotrekthinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

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

Hormonální antikoncepce

V současné době není známo, zda larotrekthinib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotrekthinibu 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. V současné době není známo, že by larotrekthinib snižoval účinnost systémově účinkující hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotrekthinibu 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 larotrekthinib/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 larotrekthinibu 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 larotreklinib, 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 (≥ 20 %) byly v pořadí dle klesající frekvence zvýšená hladina ALT (35 %), zvýšená hladina AST (32 %), zvracení (29 %), anémie (28 %), zácpa (27 %), průjem (26 %), nauzea (23 %), únava, (22 %) a závrať (20 %).

Většina těchto nežádoucích účinků byla 2. nebo 3. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů, sníženého počtu trombocytů, svalové slabosti a snížené alkalické fosfatázy v krvi (u každého < 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anémie (6 %), zvýšení tělesné hmotnosti (4 %), průjmu (3 %), poruch chůze a zvracení (u každého 1 %) a únavy, závratí, parestezie, nauzey, myalgie a zácpy (u každého < 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň.

Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků se vyskytlo u 2 % pacientů (po 2 případech sníženého počtu neutrofilů, zvýšené hladiny ALT a zvýšené hladiny AST, po 1 případě poruch chůze a svalové slabosti). 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 361 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *TRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“) a v období po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 39,0 let (rozmezí: 0 až 90), 37 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci ($n=361$) byl 13,1 měsíce (rozmezí: 0,1 až 76,4).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů ($n=361$) léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4.

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 (z dostupných údajů nelze určit).

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

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s karcinomem pozitivních na fúzní gen TRK léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (celková bezpečnostní populace, n=361) a v období po uvedení přípravku na trh

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	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) ^a Snížený počet leukocytů (leukopenie) ^{a, b}
	Méně časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) ^{a, b}
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestezie	Poruchy chůze
	Méně časté		Závrať Parestezie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	
	Časté	Dysgeuzie ^c	Průjem
	Méně časté		Zvracení Nauzea Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Poškození jater ^d	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	
	Časté	Svalová slabost	
	Méně časté		Myalgie Svalová slabost ^{a, b}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Méně 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, b}

^a Byly hlášeny nežádoucí účinky 4. stupně

^b Frekvence činila u každého stupně < 1 %

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

^d Zahrnuje případy s hodnotou ALT/AST $\geq$ 3krát ULN a hodnotou bilirubinu $\geq$ 2krát ULN

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen TRK léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=135); všechny stupně

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=43)^a	Děti (n=67)^b	Dospívající (n=25)^c	Pediatrickí pacienti (n=135)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)
	Časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestezie Poruchy chůze	Parestezie Poruchy chůze	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem
	Časté		Dysgeuzie		Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Časté		Svalová slabost	Svalová slabost	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 alkalická fosfatáza v krvi	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 alkalická fosfatáza v krvi

^a Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášeno 5 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie) a 2 případy zvýšené alkalické fosfatázy v krvi stupně 4. Případy stupně 3 zahrnovaly 11 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie),

- 4 případy zvýšené ALT, po 3 případech anémie a zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), po 2 případech zvýšené alkalické fosfatázy v krvi, průjmu a zvracení a 1 případ zvýšené AST.
- ^b Děti (2 až 11 let): hlášen 1 případ sníženého počtu leukocytů stupně 4. Osm případů stupně 3 bylo hlášeno pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), po 2 případech anémie, průjmu a zvracení a po 1 případu pro zvýšenou ALT, zvýšenou AST, poruchy chůze, zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), parestezii a myalgii.
- ^c Dospívající (12 až < 18 let): nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny po 1 případě zvýšené ALT, zvýšené AST, únavy, poruch chůze a svalové slabosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické nežádoucí účinky

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupeň, jenž byl zaznamenán u 10 (3 %) pacientů; zahrnoval poruchy chůze (4 pacienti, 1 %), závrať (3 pacienti, < 1 %) a parestezii (3 pacienti, < 1 %). Celková incidence byla 20 % u závratí, 6 % u parestzie a 5 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky nebo přerušení léčby zahrnovaly závrať (1 %), poruchy chůze (< 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).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených přípravkem VITRAKVI byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu.

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení aminotransferáz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 7 pacientů (2 %) a zvýšení hladiny AST u 4 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 25 pacientů (7 %) a AST 3. stupně u 22 pacientů (6 %). 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 35 pacientů (10 %) a AST 2. stupně u 32 pacientů (9 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 173 pacientů (48 %) a AST 1. stupně u 177 (49 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky nebo přerušení léčby došlo u 24 (7 %) pacientů, resp. 21 (6 %) pacientů (viz bod 4.4). Dva pacienti ukončili trvale léčbu – 1 pacient kvůli zvýšení hladiny ALT 3. stupně a 1 pacient kvůli zvýšení hladiny AST 3. stupně.

U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu $\geq$ 2krát ULN. U některých byl přípravek VITRAKVI vysazen a pak znovu podáván ve snížené dávce, zatímco u jiných byla léčba trvale ukončena (viz bod 4.4).

Další informace týkající se zvláštních populací

Pediatrickí pacienti

Z 361 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 135 (37 %) pacientů ve věku od narození do 18 let. (n=13 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku $\geq$ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=17 ve věku $\geq$ 6 měsíců až < 12 měsíců, n=9 ve věku $\geq$ 12 měsíců až < 2 roky, n=31 ve věku $\geq$ 2 roky až < 6 let, n=36 ve věku $\geq$ 6 let až < 12 let, n=25 ve věku $\geq$ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně 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 69 % u pacientů od narození do < 3 měsíce a u 44 % pacientů ve věku $\geq$ 3 měsíce až < 6 let. Bylo hlášeno, že snížení počtu neutrofilů vedlo k přerušení studijní medikace, úpravě dávky a přerušení dávkování.

Starší pacienti

Z 361 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 69 (19 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 22 (6 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrat' (30 % vs. 28 % u všech dospělých pacientů), anémie (35 % vs. 27 % u všech dospělých pacientů), průjem (25 % vs. 22 % u všech dospělých pacientů), svalová slabost (13 % vs. 10 % u všech dospělých pacientů), snížený počet trombocytů (12 % vs. 6 % u všech dospělých pacientů), poruchy chůze (9 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) a dysgeuzie (9 % vs. 6 % 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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

Larotrektnib 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 larotrektnibu 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 larotrektnib 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* larotrektnib 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. Larotrektnib 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 larotrektribu zahrnují G623R, G696A a F617L.

Molekulární příčiny rezistence k larotrektribu 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 larotrektribu je uveden níže (viz klinická účinnost).

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyzilogie

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 larotrektribu 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 5). 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 primární analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 302 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 2023 podána alespoň jedna dávka larotrektribu. 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 míra četnosti 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 55 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Čtyřicet z 55 pacientů s primárními nádory CNS podstoupilo 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 ze vzorků tkáně pro metody molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 320 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 14 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 18 pacientů a další metody testování (technologie sekvenování, nanostring, sanger sequencing nebo chromosome microarray) použité u 5 pacientů.

Tabulka 5: 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 - 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 tobolek 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 - Mezinárodní otevřená 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 tobolek nebo 20 mg/ml perorální roztok)	NSCLC (n = 29) ^{b, c} Sarkom měkké tkáně (n = 28) Štítná žláza (n = 26) ^b Slinné žlázy (n = 24) Tlusté střevo (n = 24) Primární nádor CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Prs, nesekreční (n = 9) ^b Pankreas (n = 7) Prs, sekreční (n = 5) Cholangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Žaludek (n = 3) Prostata (n = 2) Appendix, atypický karcinoid plic, sarkom kosti, děložní čípek, játra ^e , duodenum, zevní zvukovod ^b , jícen, SCLC ^{b, d} , rektum, varlata ^b , thymus, primární nádor neznámého původu, uroteliální karcinom, děloha (n = 1 u každého typu)	208
Studie 3 „SCOUT“ NCT02637687 - 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 infantilního fibrosarkomu - Pediatričtí pacienti ve věku od narození do 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS	Dávky až 100 mg/m ² dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolek nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Infantilní fibrosarkom (n = 49) Sarkom měkké tkáně (n = 42) ^b Primární nádor CNS (n = 36) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 2) Prs sekreční, děložní čípek, lipofibromatóza, melanom, štítná žláza (n = 1 u každého typu)	136
Celkový počet pacientů (n)*			357

* Je tvořen 302 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnoticí komisí (IRC) a 55 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, gangliogliomu, 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 byly pozorovány u některých pacientů s těmito typy nádorů: karcinomem plic, NSCLC, SCLC, karcinomem štítné žlázy, melanomem, nádorem prsu (nesekrečním), karcinomem zevního zvukovodu, sarkomem měkké tkáně a nádorem varlat

^c NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

^d SCLC: malobuněčný karcinom plic

^e Hepatocelulární karcinom

Výchozí charakteristiky 302 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 44 let (rozmezí 0-90 let), 33 % pacientů ve věku < 18 let a 67 % pacientů ve věku ≥ 18 let, 55 % europoidní rasy a 47 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (88 %), 2 (10 %) nebo 3 (2 %). Devadesát jedno procento pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 71 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. Dvacet šest procent všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. U těchto 302 pacientů byl nejčastěji zastoupeným typem nádoru sarkom měkké tkáně (24 %), infantilní fibrosarkom (16 %), karcinom plic (11 %), karcinom štítné žlázy (10 %), nádor slinných žláz (9 %) a karcinom tlustého střeva (8 %).

Výchozí charakteristiky u 55 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 11 let (rozmezí 0-79 let), 38 pacientů ve věku < 18 let věku a 17 pacientů ≥ 18 let, 36 pacientů europoidní rasy a 27 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (47 pacientů) nebo 2 (5 pacientů). Padesát dva (95 %) pacientů podstoupilo 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=302) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=55) v poolované populaci (n=357) jsou uvedeny v tabulkách 6 a 7.

Tabulka 6: Sdružené výsledky hodnocení účinnosti u solidních nádorů s i bez nádorů CNS

Parametr účinnosti	Analýza u solidních nádorů bez primárních nádorů CNS (n = 302) ^a	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=357) ^{a, b}
Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) % (n) [95% CI]	65 % (195) [59; 70]	59 % (210) [54; 64]
Úplná odpověď (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Úplná patologická odpověď ^c	6 % (17)	5 % (17)
Částečná odpověď (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Doba do první odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvání odpovědi (medián v měsících) [rozmezí] % s trváním ≥ 12 měsíců % s trváním ≥ 24 měsíců % s trváním ≥ 36 měsíců % s trváním ≥ 48 měsíců	43,3 [0,0+; 73,7+] 79 % 67 % 55 % 48 %	43,3 [0,0+; 73,7+] 78 % 65 % 54 % 47 %

+ znamená pokračující stav

^a Analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (302 pacientů).

^b Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (55 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.

Tabulka 7: Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle typu nádoru*

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 357)	ORR ^a		DOR			Rozmezí (měsíce)
		%	95% CI	měsíce			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom měkké tkáně	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primární nádor CNS	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantilní fibrosarkom	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plíce	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Štítná žláza	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Slinné žlázy	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Tlusté střevo	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Prs	15						
Nesekreční ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekreční ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanom	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinální stromální nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitální mezoblastický nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9, 44,5
Děložní čípek	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Primární nádor neznámého původu	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Zevní zvukovod	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

DOR: trvání odpovědi

NE: nelze vyhodnotit

* u následujících typů nádorů nejsou k dispozici žádné údaje: cholangiokarcinom (n = 4), karcinom žaludku (n = 3), karcinom prostaty (n = 2), karcinom apendixu, jater, duodena, lipofibromatoza, karcinom jícnu, rekta, varlat, thymu, dělohy a uroteliální karcinom (n = 1 u každého typu)

+ označuje pokračující odpověď

^a hodnoceno podle analýzy nezávislé hodnoticí 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 se 3 úplnými odpověďmi, 2 částečnými odpověďmi

^c s 1 úplnou odpovědí, 2 částečnými odpověďmi

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=220) byla ORR 50 %. U pediatrické subpopulace (n = 137) byla ORR 72 %.

U 247 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem byla ORR 54 % u 117 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 130 pacientů beze změn genomu byla ORR 68 %.

Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal ze 302 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby před progresí onemocnění byl 14,4 měsíce (rozmezí 0,1 až 87,4 měsíce) na základě údajů z července 2023. Padesát tři procent pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle, 36 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 24 měsíců nebo déle a 24 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 36 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo.

V době provádění analýzy je medián trvání odpovědi 43,3 měsíců (rozmezí: 0,0+ až 73,7+); odhaduje se, že 79 % [95% CI: 72, 85] odpovědi trvalo 12 měsíců nebo déle, 67 % [95% CI: 60, 74] odpovědi trvalo 24 měsíců nebo déle a 55 % [95% CI: 47, 64] odpovědi trvalo 36 měsíců nebo déle. Osmdesát tři procent (83 %) [95% CI: 79, 87] léčených pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu, 74 % [95% CI: 68, 79] po dvou letech po zahájení léčby a 70 % [95% CI: 64, 75] bylo naživu po třech letech; mediánu celkové doby přežití nebylo dosud dosaženo. Medián doby přežití bez progresce byl v době provádění analýzy 28,1 měsíce, přičemž výskyt přežití bez progresce byl 62 % [95% CI: 56, 68] po 1 roce, 54 % [95% CI: 48, 60] po 2 letech a 43 % [95% CI: 37, 50] po 3 letech.

Medián změny velikosti nádoru u primární sdružené analýzy bylo zmenšení o 65 %.

Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla zjištěna potvrzená odpověď u 15 pacientů (27 %) z 55 pacientů s primárními nádory CNS, přičemž 3 z 55 pacientů (5 %) vykazovali úplnou odpověď a 12 pacientů (22 %) vykazovalo částečnou odpověď. Dalších 24 pacientů (44 %) mělo stabilní onemocnění. Dvanáct pacientů (22 %) mělo progresivní onemocnění. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 1,2 do 62,9 měsíce a u 16 z 55 pacientů léčba stále pokračovala, přičemž 15 z těchto pacientů podstupovalo 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 larotrektribu 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 larotrektrib není substrátem pro OATP1B1 ani pro OATP1B3.

Studie provedené *in vitro* naznačují, že larotrektrib 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 larotrektrib 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-urey (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 8). Údaje definující expozici umalých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 roky) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

Tabulka 8: 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 neznamená 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 (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) 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, resp. 3,2násobné zvýšení hodnoty AUC_{0-inf} larotrektribu. 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 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

Nezdá 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. Kožní léze limitující dávku 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 samčí 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 mutageny mutagenní. V mikronukleovém *in vivo* testu u myší 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 systém, 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 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 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 9.
- 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 9: 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: 7. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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.

Bezbarvý 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.

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrických pacientů vychází z plochy povrchu těla (body surface area, BSA).

Doporučená dávka larotrectinibu 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 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 všech nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně nedoprovázených abnormálními hodnotami testů funkce jater:

- Přípravek VITRAKVI je třeba vysadit, dokud nežádoucí účinek nevymizí nebo se nezlepší na stupeň z výchozího stavu či stupeň 1. Pokud dojde k ústupu obtíží do 4 týdnů, pokračujte v další úpravě dávky.
- 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 Pediatrickí 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.

Doporučené úpravy dávky pro případ abnormálních hodnot testů funkce jater během léčby přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky a léčba přípravkem VITRAKVI v případě abnormálních hodnot testů funkce jater

Laboratorní parametry	Doporučená opatření
2. stupeň ALT a/nebo AST (> 3krát ULN a ≤ 5krát ULN)	- Po zjištění toxicity 2. stupně provádějte často sériová laboratorní vyšetření, dokud se nežádoucí účinek neupraví. Cílem je zjistit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.
3. stupeň ALT a/nebo AST (> 5krát ULN a ≤ 20krát ULN) nebo 4. stupeň ALT a/nebo AST (> 20krát ULN) s bilirubinem < 2krát ULN	- Přerušete léčbu, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nezlepší na hodnotu z výchozího stavu. Často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. Pokud se nežádoucí účinek neupraví, léčbu trvale vysad'te. - Pokud se nežádoucí účinek upraví, léčbu znovu zahajte v dávce odpovídající hodnotě při následující úpravě dávky. Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud po opětovném zahájení léčby dojde ke zvýšení hodnoty na 4. stupeň ALT a/nebo AST, léčbu trvale vysad'te.
ALT a/nebo AST ≥ 3krát ULN s bilirubinem ≥ 2krát ULN	- Vysad'te léčbu a často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. - Zvažte trvalé vysazení léčby. - Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem. - Pokud se léčba znovu zahájí, má dávka odpovídat nejbližší nižší hodnotě dávky. Po opětovném zahájení léčby často sledujte funkci jater. - Pokud se po opětovném zahájení léčby nežádoucí účinek vyskytne znovu, léčbu trvale vysad'te.

ALT alaninaminotransferáza

AST aspartátaminotransferáza

ULN horní hranice normy (*upper limit of normal*)

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) až těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater je třeba zahajovací dávku přípravku VITRAKVI snížit o 50 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) 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 grapefruem nebo grapefruitovou šťávou.

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 byl stanoven 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).

Hepatotoxicita

U pacientů, jimž byl podáván larotreklinib, byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně zvýšení hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubinu (viz bod 4.8). K většině případů zvýšení hladiny ALT a AST došlo do 3 měsíců od zahájení léčby. U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu ≥ 2 krát ULN.

U pacientů se zvýšením hladiny jaterních aminotransferáz je třeba podle závažnosti hepatotoxicity podávání přípravku VITRAKVI přerušit, upravit jeho dávku nebo jej trvale vysadit (viz bod 4.2). Před podáním první dávky, poté během prvního měsíce léčby každé 2 týdny, následovně v průběhu prvních 6 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu. Pacienty, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz, je nutné vyšetřovat častěji (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 nebo středně silnými inhibitory CYP3A a inhibitory P-gp a BCRP (např. atanazavirem, klarithromycinem, indinavirem, itakonazolem, 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 itakonazolu (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 silnými induktory 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 substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanilu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, fentanylu, pimožidu, chinidinu, sirolimu nebo takrolimu) 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 larotreklinibu na substráty jiných transportérů

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

Účinky larotreklinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

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

Hormonální antikoncepce

V současné době není známo, zda larotreklinib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotreklinibu 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. V současné době není známo, že by larotreklinib snižoval účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Jako

preventivní opatření je třeba doporučit ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, 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 larotrektnibu 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 larotrektnib/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 larotrektnibu 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 larotrektnib, 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 (≥ 20 %) byly v pořadí dle klesající frekvence zvýšená hladina ALT (35 %), zvýšená hladina AST (32 %), zvracení (29 %), anémie (28 %), zácpa (27 %), průjem (26 %), nauzea (23 %), únava (22 %) a závrať (20 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla 2. nebo 3. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů, sníženého počtu trombocytů, svalové slabosti a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy v krvi (u každého < 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anémie (6 %), zvýšení tělesné hmotnosti (4 %), průjmu (3 %), poruch chůze a zvracení (u každého 1 %) a únavy, závratí, parestzie, nauzey, myalgie a zácpy (u každého < 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň. Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků se vyskytlo u 2 % pacientů (po 2 případech sníženého počtu neutrofilů, zvýšené hladiny ALT a zvýšené hladiny AST, po 1 případě poruch chůze a svalové slabosti). 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 361 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *NTRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“) a v období po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 39,0 let (rozmezí: 0 až 90), 37 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci (n=361) byl 13,1 měsíce (rozmezí: 0,1 až 76,4).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů (n=361) léčených přípravkem VITRAKVI jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4.

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 (z dostupných údajů nelze určit).

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

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s karcinomem pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (celková bezpečnostní populace, n=361) a v období po uvedení přípravku na trh

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	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) ^a Snížený počet leukocytů (leukopenie) ^{a, b}
	Méně časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) ^{a, b}
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestezie	Poruchy chůze
	Méně časté		Závrať Parestezie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	
	Časté	Dysgeuzie ^c	Průjem
	Méně časté		Zvracení Nauzea Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Poškození jater ^d	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	
	Časté	Svalová slabost	
	Méně časté		Myalgie Svalová slabost ^{a, b}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	
	Méně 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, b}

^a Byly hlášeny nežádoucí účinky 4. stupně

^b Frekvence činila u každého stupně < 1 %

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

^d Zahrnuje případy s hodnotou ALT/AST $\geq$ 3krát ULN a hodnotou bilirubinu $\geq$ 2krát ULN

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů pozitivních na fúzní gen *TRK* léčených přípravkem VITRAKVI v doporučené dávce (n=135); všechny stupně

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=43)^a	Děti (n=67)^b	Dospívající (n=25)^c	Pediatrickí pacienti (n=135)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	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) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)
	Časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestezie Poruchy chůze	Parestezie Poruchy chůze	Závrať Parestezie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem
	Časté		Dysgeuzie		Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Časté		Svalová slabost	Svalová slabost	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 alkalická fosfatáza v krvi	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 alkalická fosfatáza v krvi

- ^a Kojenci/batolata (28 dní až 23 měsíců): hlášeno 5 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie) a 2 případy zvýšené alkalické fosfatázy v krvi stupně 4. Případy stupně 3 zahrnovaly 11 případů snížení počtu neutrofilů (neutropenie), 4 případy zvýšené ALT, po 3 případech anemie a zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), po 2 případech zvýšené alkalické fosfatázy v krvi, průjmu a zvracení a 1 případ zvýšené AST.
- ^b Děti (2 až 11 let): hlášen 1 případ sníženého počtu leukocytů stupně 4. Osm případů stupně 3 bylo hlášeno pro snížení počtu neutrofilů (neutropenie), po 2 případech anemie, průjmu a zvracení a po 1 případě pro zvýšenou ALT, zvýšenou AST, poruchy chůze, zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti), parestézii a myalгии.
- ^c Dospívající (12 až < 18 let): nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny po 1 případě zvýšené ALT, zvýšené AST, únavy, poruch chůze a svalové slabosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neurologické nežádoucí účinky

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupeň, jenž byl zaznamenán u 10 (3 %) pacientů; zahrnoval poruchy chůze (4 pacienti, 1 %), závrať (3 pacienti, ≤ 1 %) a parestézii (3 pacienti, ≤ 1 %). Celková incidence byla 20 % u závratí, 6 % u parestézie a 5 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky nebo přerušení léčby zahrnovaly závrať (1 %), poruchy chůze (< 1 %) a parestézii (< 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).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených přípravkem VITRAKVI byly pozorovány abnormální hodnoty testů funkce jater, včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu.

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení aminotransferáz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 7 pacientů (2 %) a zvýšení hladiny AST u 4 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 25 pacientů (7 %) a AST 3. stupně u 22 pacientů (6 %). 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 35 pacientů (10 %) a AST 2. stupně u 32 pacientů (9 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 173 pacientů (48 %) a AST 1. stupně u 177 (49 %) pacientů.

Ke zvýšení hladiny ALT a AST vedoucímu k úpravě dávky nebo přerušení léčby došlo u 24 (7 %) pacientů, resp. 21 (6 %) pacientů (viz bod 4.4). Dva pacienti ukončili trvale léčbu – 1 pacient kvůli zvýšení hladiny ALT 3. stupně a 1 pacient kvůli zvýšení hladiny AST 3. stupně.

U dospělých pacientů byly hlášeny případy hepatotoxicity se zvýšením hladiny ALT a/nebo AST 2., 3. nebo 4. stupně závažnosti a zvýšení hladiny bilirubinu ≥ 2krát ULN. U některých byl přípravek VITRAKVI vysazen a pak znovu podáván ve snížené dávce, zatímco u jiných byla léčba trvale vysazena (viz bod 4.4).

Další informace týkající se zvláštních populací

Pediatrickí pacienti

Z 361 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 135 (37 %) pacientů ve věku od narození do 18 let (n=13 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=17 ve věku ≥ 6 měsíců až < 12 měsíců, n = 9 ve věku ≥ 12 měsíců až < 2 roky, n=31 ve věku ≥ 2 roky až 6 let, n=36 ve věku ≥ 6 let až < 12 let, n=25 ve věku ≥ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně 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 69 % 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 361 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 69 (19 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 22 (6 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrať (30 % vs. 28 % u všech dospělých pacientů), anémie (35 % vs. 27 % u všech dospělých pacientů), průjem (25 % vs. 22 % u všech dospělých pacientů), svalová slabost (13 % vs. 10 % u všech dospělých pacientů), snížený počet trombocytů (12 % vs. 6 % u všech dospělých pacientů), poruchy chůze (9 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) a dysgeuzie (9 % vs. 6 % 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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

Larotreklinib 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 larotreklinibu 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 larotreklinib 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* larotreklinib 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. Larotreklinib 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 larotreklinibu 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 uveden 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 5). 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 primární analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 302 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 2023 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 míra četnosti 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 55 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Čtyřicet z 55 pacientů s primárními nádory CNS podstoupilo 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 ze vzorků tkáně pro metody molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 320 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 14 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 18 pacientů a další metody testování (technologie sekvenování, nanostring, sanger sequencing nebo chromosome microarray) použité u 5 pacientů.

Tabulka 5: 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 - 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 tobolek 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 - Mezinárodní otevřená 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 tobolek nebo 20 mg/ml perorální roztok)	NSCLC (n = 29) ^{b, c} Sarkom měkké tkáně (n = 28) Štítná žláza (n = 26) ^b Slinné žlázy (n = 24) Tlusté střevo (n = 24) Primární nádor CNS (n = 19) Melanom (n = 10) ^b Prs, nesekreční (n = 9) ^b Pankreas (n = 7) Prs, sekreční (n = 5) Cholangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Žaludek (n = 3) Prostata (n = 2), Appendix, atypický karcinom plic, sarkom kosti, děložní čípek, játra ^e , duodenum, zevní zvukovod ^b , jícen, SCLC ^{b, d} , rektum, varlata ^b , thymus, primární nádor neznámého původu, uroteliální karcinom, děloha (n = 1 u každého typu)	208
Studie 3 „SCOUT“ NCT02637687 - 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 infantilního fibrosarkomu - Pediatričtí pacienti ve věku od narození do 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS	Dávky až 100 mg/m ² dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolek nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Infantilní fibrosarkom (n = 49) Sarkom měkké tkáně (n = 42) ^b Primární nádor CNS (n = 36) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 2) Prs sekreční, děložní čípek, lipofibromatóza, melanom, štítná žláza (n = 1 u každého typu)	136
Celkový počet pacientů (n)*			357

* Je tvořen 302 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnoticí komisí (IRC) a 55 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, gangliogliomu, 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 byly pozorovány u některých pacientů s těmito typy nádorů: karcinomem plic, NSCLC, SCLC, karcinomem štítné žlázy, melanomem, nádorem prsu (nesekrečním), karcinomem zevního zvukovodu, sarkomem měkké tkáně a nádorem varlat

^c NSCLC: nemalobuněčný karcinom plic

^d SCLC: malobuněčný karcinom plic

^e Hepatocelulární karcinom

Výchozí charakteristiky 302 pacientů se solidními nádory s fúzním genem *NTRK* ve sdružené analýze byly následující: medián věku 44 let (rozmezí 0-90 let), 33 % pacientů ve věku < 18 let a 67 % pacientů ve věku ≥ 18 let, 55 % europoidní rasy a 47 % mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0–1 (88 %), 2 (10 %) nebo 3 (2 %). Devadesát jedno procento pacientů podstoupilo předchozí léčbu nádoru, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Z těchto pacientů podstoupilo 71 % předchozí systémovou léčbu s mediánem 1 předchozího režimu systémové léčby. Dvacet šest procent všech pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu. U těchto 302 pacientů byl nejčastěji zastoupeným typem nádoru sarkom měkké tkáně (24 %), infantilní fibrosarkom (16 %), karcinom plic (11 %), karcinom štítné žlázy (10 %), nádor slinných žláz (9 %) a karcinom tlustého střeva (8 %).

Výchozí charakteristiky u 55 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 11 let (rozmezí 0-79 let), 38 pacientů ve věku < 18 let a 17 pacientů ≥ 18 let, 36 pacientů europoidní rasy a 27 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (47 pacientů) nebo 2 (5 pacientů). Padesát dva (95 %) pacientů podstoupilo 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=302) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=55) v poolované populaci (n=357) jsou uvedeny v tabulkách 6 a 7.

Tabulka 6: Sdružené výsledky hodnocení účinnosti u solidních nádorů s i bez nádorů CNS

Parametr účinnosti	Analýza u solidních nádorů bez primárních nádorů CNS (n = 302) ^a	Analýza u solidních nádorů s primárními nádory CNS (n=357) ^{a, b}
Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) % (n) [95% CI]	65 % (195) [59; 70]	59 % (210) [54; 64]
Úplná odpověď (CR)	22 % (65)	19 % (68)
Úplná patologická odpověď ^c	6 % (17)	5 % (17)
Částečná odpověď (PR)	37 % (113)	35 % (125)
Doba do první odpovědi (medián v měsících) [rozmezí]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvání odpovědi (medián v měsících) [rozmezí] % s trváním ≥ 12 měsíců % s trváním ≥ 24 měsíců % s trváním ≥ 36 měsíců % s trváním ≥ 48 měsíců	43,3 [0,0+; 73,7+] 79 % 67 % 55 % 48 %	43,3 [0,0+; 73,7+] 78 % 65 % 54 % 47 %

+ znamená pokračující stav

^a Analýza nezávislé hodnotící komise podle kritérií RECIST v1.1 pro solidní nádory kromě primárních nádorů CNS (302 pacientů).

^b Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (55 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 překlasičkována jako úplná patologická odpověď podle kritérií RECIST v. 1.1.

Tabulka 7: Četnost celkové odpovědi na léčbu (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle typu nádoru*

Typ nádoru	Počet pacientů (n = 357)	ORR ^a		DOR			
		%	95 % CI	měsíce			Rozmezí (měsíce)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkom měkké tkáně	72	68 %	56 %, 79 %	80 %	72 %	55 %	0,03+; 72,7+
Primární nádor CNS	55	27 %	16 %, 41 %	63 %	32 %	32 %	5,8; NE
Infantilní fibrosarkom	49	94 %	83 %, 99 %	81 %	64 %	55 %	1,6+; 73,7+
Plíce	32	66 %	47 %, 81 %	73 %	59 %	47 %	1,9+; 56,2+
Štítná žláza	31	65 %	45 %, 81 %	85 %	63 %	54 %	3,7; 72,4+
Slinné žlázy	27	81 %	62 %, 94 %	90 %	86 %	75 %	5,5; 65,3+
Tlusté střevo	24	46 %	26 %, 67 %	81 %	81 %	40 %	3,9; 45,2+
Prs	15						
Nesekreční ^c	9	33 %	7 %, 70 %	67 %	NR	NR	7,4; 12,5+
Sekreční ^b	6	83 %	36 %, 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 58,2+
Melanom	11	45 %	17 %, 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %, 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinální stromální nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Sarkom kosti	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitální mezoblastický nefrom	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Děložní čípek	2	50 %	1 %, 99 %	NR	NR	NR	2,1+; 2,1+
Primární nádor neznámého původu	2	100 %	16 %, 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Zevní zvukovod	1	100 %	3 %, 100 %	100 %	100 %	NR	33,8+; 33,8+

DOR: trvání odpovědi

NE: nelze vyhodnotit

NR: nedosaženo

* u následujících typů nádorů nejsou k dispozici žádné údaje: cholangiokarcinom (n = 4), karcinom žaludku (n = 3), karcinom prostaty (n = 2), karcinom appendixu, jater, duodena, lipofibromatoza, karcinom jícnu, rekta, varlat, thymu, dělohy a uroteliální karcinom (n = 1 u každého typu)

+ označuje pokračující odpověď

^a hodnoceno podle analýzy nezávislé hodnoticí 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 se 3 úplnými odpověďmi, 2 částečnými odpověďmi

^c s 1 úplnou odpovědí, 2 částečnými odpověďmi

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=220) byla ORR 50 %. U pediatrické subpopulace (n = 137) byla ORR 72 %.

U 247 pacientů se širokou molekulární charakterizací před léčbou larotrektinibem byla ORR 54 % u 117 pacientů, kteří měli změnu genomu navíc k NTRK genové fúzi, a u 130 pacientů beze změn genomu byla ORR 68 %.

Primární soubor sdružené analýzy

Primární soubor sdružené analýzy se skládal ze 302 pacientů a nezahrnoval primární nádory CNS. Medián doby léčby před progresí onemocnění byl 14,4 měsíce (rozmezí 0,1 až 87,4 měsíce) na základě údajů z července 2023. Padesát tři procent pacientů užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 12 měsíců nebo déle, 36 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 24 měsíců nebo déle a 24 % užívalo přípravek VITRAKVI po dobu 36 měsíců nebo déle; následné sledování v době analýzy stále probíhalo.

V době provádění analýzy je medián trvání odpovědi 43,3 měsíců (rozmezí: 0,0+ až 73,7+); odhaduje se, že 79 % [95% CI: 72, 85] odpovědi trvalo 12 měsíců nebo déle, 67 % [95% CI: 60, 74] odpovědi trvalo 24 měsíců nebo déle a 55 % [95% CI: 47, 64] odpovědi trvalo 36 měsíců nebo déle. Osmdesát tři (83 %) [95% CI: 79, 87] léčených pacientů bylo rok po zahájení léčby stále naživu, 74 % [95% CI: 68, 79] po dvou letech po zahájení léčby a 70 % [95% CI: 64, 75] bylo naživu po třech letech; mediánu celkové doby přežití nebylo dosud dosaženo. Medián doby přežití bez progresce byl v době provádění analýzy 28,1 měsíce, přičemž výskyt přežití bez progresce byl 62 % [95% CI: 56, 68] po 1 roce, 54 % [95% CI: 48, 60] po 2 letech a 43 % [95% CI: 37, 50] po 3 letech.

Medián změny velikosti nádoru u primární sdružené analýzy bylo zmenšení o 65 %.

Pacienti s primárními nádory CNS

K datu ukončení sběru údajů byla zjištěna potvrzená odpověď u 15 pacientů (27 %) z 55 pacientů s primárními nádory CNS, přičemž 3 z 55 pacientů (2 %) vykazovali úplnou odpověď a 12 pacientů (22 %) vykazovalo částečnou odpověď. Dalších 24 pacientů (44 %) mělo stabilní onemocnění. Dvanáct pacientů (22 %) mělo progresivní onemocnění. K datu ukončení sběru údajů se délka léčby pohybovala od 1,2 do 62,9 měsíce a u 16 z 55 pacientů léčba stále pokračovala, přičemž 15 z těchto pacientů podstupovalo 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 larotrektribu 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 larotrektrib není substrátem pro OATP1B1 ani pro OATP1B3.

Studie provedené *in vitro* naznačují, že larotrektrib 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 larotrektrib 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-urey (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 8). Údaje definující expozici u malých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 let) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

Tabulka 8: 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 neznamená 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 (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) 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-inf} 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. Kožní léze limitující dávku 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 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 samčí 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 mutageny mutagenní. V mikronukleovém *in vivo* testu u myší 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 systém, 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 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 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 9.
- 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 9: 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: 7. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT
POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU
REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem dalšího potvrzení histologicky nezávislé účinnosti larotrektinibu a prozkoumání mechanismů primární a sekundární rezistence by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit souhrnnou analýzu větší velikosti vzorku včetně závěrečné zprávy ze studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31. března 2025
Aby bylo možné dále zkoumat dlouhodobou toxicitu a vývojové účinky larotrektinibu u dětských pacientů, se zvláštním zaměřením na vývoj nervové soustavy včetně kognitivních funkcí, měl by držitel rozhodnutí o registraci předložit závěrečnou zprávu studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) včetně následného 5letého sledování dat.	31. března 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Tobolku polykejte celou.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

VITRAKVI 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku polykejte celou.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

| |

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tobolku polykejte celou.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

VITRAKVI 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku polykejte celou.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: sacharosu, E 420, E 1520, E 218. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: sacharosu, E 420, E 1520, E 218. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: E 211. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

2 x 50 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 10 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG

51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

VITRAKVI 20 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok
larotrectinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: E 211. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 10 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1385/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky larotrectinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace byla napsána tak, aby oslovovala osobu, která má léčivý přípravek užívat. Jestliže podáváte tento přípravek svému dítěti, nahraďte v celém textu zájmena „Vy“, „Vás“, „Vám“ atd. spojením „Vaše dítě“, „Vašemu dítěti“ atd.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat
3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá

K čemu se přípravek VITRAKVI používá

Přípravek VITRAKVI obsahuje léčivou látku larotrectinib.

Používá se u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě solidních (pevných) nádorů v různých částech těla, které jsou způsobeny změnou genu neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (anglická zkratka je *NTRK*).

Přípravek VITRAKVI se používá pouze tehdy, když

- nádory jsou v pokročilém stadiu nebo se rozšířily do jiných částí těla nebo je pravděpodobné, že by operace k jejich odstranění vyvolala závažné komplikace, a
- neexistují u nich uspokojivé možnosti léčby.

Než Vám bude přípravek VITRAKVI podán, lékař provede vyšetření, aby zjistil, zda u Vás došlo ke změně genu *NTRK*.

Jak přípravek VITRAKVI působí

U pacientů, jejichž nádorové onemocnění je způsobeno změněným genem *NTRK*, změna genu způsobí, že tělo začne tvořit abnormální bílkovinu zvanou fúzní bílkovina TRK, jejíž přítomnost může vést k nekontrolovanému množení buněk a vzniku nádoru. Přípravek VITRAKVI blokuje činnost fúzních bílkovin TRK, a tím může rozvoj nádorového onemocnění zpomalit nebo ukončit. Může také pomoci ke zmenšení nádoru.

Máte-li jakékoli otázky k tomu, jak přípravek VITRAKVI působí a proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat**Neužívejte přípravek VITRAKVI**

- jestliže jste alergický(á) na larotreklinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Testy a vyšetření

Přípravek VITRAKVI může v krvi zvyšovat hladinu jaterních enzymů ALT a AST a bilirubinu. Před začátkem léčby i v jejím průběhu bude lékař provádět krevní testy, aby si ověřil hladinu ALT, AST a bilirubinu a to, jak Vám játra fungují.

Další léčivé přípravky a přípravek VITRAKVI

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je skutečnost, že některé léky mohou mít vliv na to, jak přípravek VITRAKVI působí, nebo přípravek VITRAKVI může ovlivňovat působení těchto léků.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zvláště v případě, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky používané k léčbě plísňových nebo bakteriálních infekcí zvané itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, troleandomycin,
- lék používaný k léčbě Cushingova syndromu zvaný ketokonazol,
- léky používané k léčbě infekce HIV zvané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, rifabutin, efavirenz,
- lék používaný k léčbě deprese zvaný nefazodon,
- léky používané k léčbě epilepsie zvané fenytoin, karbamazepin, fenobarbital,
- rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese zvaný třezalka tečkovaná,
- lék používaný k léčbě tuberkulózy zvaný rifampicin,
- lék používaný k úlevě od silné bolesti zvaný alfentanil,
- léky používané k předcházení odmítnutí orgánu po jeho transplantaci zvané cyklosporin, sirolimus, takrolimus,
- lék používaný k léčbě neobvyklého srdečního rytmu zvaný chinidin,
- léky používané k léčbě migrén zvané dihydroergotamin, ergotamin,
- lék používaný k léčbě dlouhodobé bolesti zvaný fentanyl,
- lék používaný ke zvládnutí mimovolních pohybů nebo zvuků zvaný pimoqid,
- lék pomáhající přestat s kouřením zvaný bupropion,
- léky používané ke snížení hladiny cukru v krvi zvané repaglinid, tolbutamid,
- lék, který brání vzniku krevních sraženin, zvaný warfarin,
- lék používaný ke snížení množství kyseliny produkované v žaludku zvaný omeprazol,
- lék používaný ke kontrole vysokého krevního tlaku zvaný valsartan,
- skupina léků používaných ke snížení hladiny cholesterolu zvané statiny,
- hormonální léčivé přípravky používané jako antikoncepce, viz bod níže „antikoncepce pro muže a ženy“.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek VITRAKVI s jídlem a pitím

Během užívání přípravku VITRAKVI nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by to totiž zvýšit množství přípravku VITRAKVI ve Vašem těle.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Neužívejte přípravek VITRAKVI během těhotenství, protože účinek přípravku VITRAKVI na nenarozené dítě není znám.

Kojení

Nekojte po dobu užívání tohoto přípravku a 3 dny po užití poslední dávky. To je proto, že není známo, zda přípravek VITRAKVI přechází do mateřského mléka.

Antikoncepce pro muže a ženy

Po dobu užívání tohoto přípravku je třeba se vyvarovat otěhotnění.

Jestliže byste mohla otěhotnět, je třeba, aby Vám lékař před začátkem léčby provedl těhotenský test.

Během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po poslední dávce musíte používat účinnou metodu antikoncepce, jestliže

- byste mohla otěhotnět. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, je třeba používat ještě bariérovou metodu, jako např. kondom.
- máte pohlavní styk se ženou, která by mohla otěhotnět.

Zeptejte se lékaře na to, která antikoncepční metoda je pro Vás nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek VITRAKVI může vyvolat pocit závratí nebo únavy. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole a neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jaké množství přípravku užívat

Dospělí (od 18 let)

- Doporučená dávka přípravku VITRAKVI je 100 mg (1 tobolka o síle 100 mg nebo 4 tobolky o síle 25 mg) dvakrát denně.
- Lékař bude dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Děti a dospívající

- Správnou dávku stanoví Vašemu dítěti lékař na základě jeho výšky a tělesné hmotnosti.
- Maximální doporučená dávka je 100 mg (1 tobolka o síle 100 mg nebo 4 tobolky o síle 25 mg) dvakrát denně.
- Lékař bude Vašemu dítěti dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Pro pacienty, kteří nemohou polykat tobolky, je k dispozici perorální (podávaný ústy) roztok přípravku VITRAKVI.

Jak tento přípravek užívat

- Přípravek VITRAKVI lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- V době, kdy přípravek VITRAKVI užíváte, nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu.
- Tobolky přípravku VITRAKVI polykejte celé a zapijte je sklenicí vody. Tobolky neotevírejte, nežvýkejte ani nedrťte, protože jsou velice hořké.

Jestliže jste užil(a) více přípravku VITRAKVI, než jste měl(a)

Okamžitě se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou nebo jděte do nejbližší nemocnice. S sebou vezměte balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku VITRAKVI

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, nebo v případě, že jste po užití tohoto přípravku zvracel(a). Užíjte další dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek VITRAKVI

Nepřerušujte léčbu tímto přípravkem, aniž byste se nejdříve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste v užívání přípravku VITRAKVI pokračoval(a) tak dlouho, jak Vám lékař sdělil.

Pokud nemůžete užívat tento přípravek tak, jak Vám to lékař předepsal, ihned se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás objeví některý z následujících **závažných nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře:**

- pocit závratí (velmi častý nežádoucí účinek, může postihnout více než 1 osobu z 10), brnění, pocit necitlivosti nebo pocit pálení rukou nebo chodidel, potíže normálně chodit (častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu z 10). Mohlo by se jednat o příznaky **poruchy nervového systému**.

Lékař se může rozhodnout, že Vám dávku sníží, léčbu přeruší nebo ukončí.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- můžete být bledý(á) a cítit tlukot srdce, což mohou být příznaky poklesu počtu červených krvinek (anémie)
- příznaky podobné chřipce včetně horečky, což mohou být příznaky nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie, leukopenie)
- pocit na zvracení nebo zvracení
- průjem
- zácpa
- bolest svalů (myalgie)
- pocit únavy (vyčerpání)
- zvýšené množství jaterních enzymů v krevních testech
- zvýšení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- mohou se Vám snadněji tvořit modřiny nebo můžete snadněji krvácet, což mohou být příznaky sníženého počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- svalová slabost
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krevních testech (velmi časté u dětí)

Není známo (není známo, jak často k nim dochází)

- je možné, že se u Vás vyskytne kombinace únavy, bolesti pravé horní části břicha, ztráty chuti k jídlu, pocitu na zvracení nebo zvracení, žloutnutí kůže nebo očí, snadnější tvorby modřin nebo krvácení a tmavé moči. Může se jednat o problémy s játry.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že tobolky vypadají jako poškozené.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek VITRAKVI obsahuje

Léčivou látkou je larotrectinibum.

Jedna tobolka přípravku VITRAKVI 25 mg obsahuje larotrectinibum 25 mg (jako larotrectinibi sulfas).

Jedna tobolka přípravku VITRAKVI 100 mg obsahuje larotrectinibum 100 mg (jako larotrectinibi sulfas).

Dalšími složkami jsou:

Tobolka:

- Želatina
- Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust:

- Bílý šelak zbavený vosku
- Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
- Oxid titaničitý (E 171)
- Propylenglykol (E 1520)
- Dimetikon 1000

Jak přípravek VITRAKVI vypadá a co obsahuje tato lahvička

- Přípravek VITRAKVI 25 mg je dodáván jako bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky (18 mm dlouhé × 6 mm široké) s modrým potiskem BAYER ve tvaru kříže a „25 mg“ na těle tobolky.
- Přípravek VITRAKVI 100 mg je dodáván jako bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky (22 mm dlouhé × 7 mm široké) s modrým potiskem BAYER ve tvaru kříže a „100 mg“ na těle tobolky.

Krabice obsahuje jednu plastovou lahvičku s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 56 tvrdých želatinových tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel. +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok larotrectinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace byla napsána tak, aby oslovovala osobu, která má léčivý přípravek užívat. Jestliže podáváte tento přípravek svému dítěti, nahraďte v celém textu zájmena „Vy“, „Vás“, „Vám“ atd. spojením „Vaše dítě“, „Vašemu dítěti“ atd.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat
3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá

K čemu se přípravek VITRAKVI používá

Přípravek VITRAKVI obsahuje léčivou látku larotrectinib.

Používá se u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě solidních (pevných) nádorů v různých částech těla, které jsou způsobeny změnou genu neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (anglická zkratka je *NTRK*).

Přípravek VITRAKVI se používá pouze tehdy, když

- nádory jsou v pokročilém stadiu nebo se rozšířily do jiných částí těla nebo je pravděpodobné, že by operace k jejich odstranění vyvolala závažné komplikace, a
- neexistují u nich uspokojivé možnosti léčby.

Než Vám bude přípravek VITRAKVI podán, lékař provede vyšetření, aby zjistil, zda u Vás došlo ke změně genu *NTRK*.

Jak přípravek VITRAKVI působí

U pacientů, jejichž nádorové onemocnění je způsobeno změněným genem *NTRK*, změna genu způsobí, že tělo začne tvořit abnormální bílkovinu zvanou fúzní bílkovina TRK, jejíž přítomnost může vést k nekontrolovanému množení buněk a vzniku nádoru. Přípravek VITRAKVI blokuje činnost fúzních bílkovin TRK, a tím může rozvoj nádorového onemocnění zpomalit nebo ukončit. Může také pomoci ke zmenšení nádoru.

Máte-li jakékoli otázky k tomu, jak přípravek VITRAKVI působí a proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat

Neužívejte přípravek VITRAKVI:

- jestliže jste alergický(á) na larotrektrinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Testy a vyšetření

Přípravek VITRAKVI může v krvi zvyšovat množství jaterních enzymů ALT a AST a bilirubinu. Před začátkem léčby i v jejím průběhu bude lékař provádět krevní testy, aby si ověřil hladinu ALT, AST a bilirubinu a to, jak Vám játra fungují.

Další léčivé přípravky a přípravek VITRAKVI

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je skutečnost, že některé léky mohou mít vliv na to, jak přípravek VITRAKVI působí, nebo přípravek VITRAKVI může ovlivňovat působení těchto léků.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zvláště v případě, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky používané k léčbě plísňových nebo bakteriálních infekcí zvané itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, troleandomycin,
- léky používané k léčbě infekce HIV zvané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, rifabutin, efavirenz,
- lék používaný k léčbě deprese zvaný nefazodon,
- léky používané k léčbě epilepsie zvané fenytoin, karbamazepin, fenobarbital,
- rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese zvaný třezalka tečkovaná,
- lék používaný k léčbě tuberkulózy zvaný rifampicin,
- lék používaný k úlevě od silné bolesti zvaný alfentanil,
- léky používané k předcházení odmítnutí orgánu po jeho transplantaci zvané cyklosporin, sirolimus, takrolimus,
- lék používaný k léčbě neobvyklého srdečního rytmu zvaný chinidin,
- léky používané k léčbě migrén zvané dihydroergotamin, ergotamin,
- lék používaný k léčbě dlouhodobé bolesti zvaný fentanyl,
- lék používaný ke zvládnutí mimovolních pohybů nebo zvuků zvaný pimoqid,
- lék pomáhající přestat s kouřením zvaný bupropion,
- léky používané ke snížení hladiny cukru v krvi zvané repaglinid, tolbutamid,
- lék, který brání vzniku krevních sraženin, zvaný warfarin,
- lék používaný ke snížení množství kyseliny produkované v žaludku zvaný omeprazol,
- lék používaný ke kontrole vysokého krevního tlaku zvaný valsartan,
- skupina léků používaných ke snížení cholesterolu zvané statiny,
- hormonální léčivé přípravky používané jako antikoncepce, viz bod níže „antikoncepce pro muže a ženy“.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek VITRAKVI s jídlem a pitím

Během užívání přípravku VITRAKVI, nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by to totiž zvýšit množství přípravku VITRAKVI ve Vašem těle.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Neužívejte přípravek VITRAKVI během těhotenství, protože účinek přípravku VITRAKVI na nenarozené dítě není znám.

Kojení

Nekojte po dobu užívání tohoto přípravku a 3 dny po užití poslední dávky. To je proto, že není známo, zda přípravek VITRAKVI přechází do mateřského mléka.

Antikoncepce pro muže a ženy

Po dobu užívání tohoto přípravku byste se měla vyvarovat otěhotnění.

Jestliže byste mohla otěhotnět, je třeba, aby Vám lékař před začátkem léčby provedl těhotenský test.

Během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po poslední dávce musíte používat účinnou metodu antikoncepce, jestliže

- byste mohla otěhotnět. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, měla byste používat ještě bariérovou metodu, jako např. kondom.
 - máte pohlavní styk se ženou, která by mohla otěhotnět.
- Zeptejte se lékaře na to, která antikoncepční metoda je pro Vás nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek VITRAKVI může vyvolat pocit závratí nebo únavy. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole a neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek VITRAKVI obsahuje:

- **sacharosu:** může být škodlivá pro chrup. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- **22 mg sorbitolu** v jednom mililitru roztoku. Sorbitol je zdrojem fruktosy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte nebo Vaše dítě nesnáší některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktosy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktosu, informujte svého lékaře, než uijete nebo je Vašemu dítěti podán tento léčivý přípravek.
- méně než 1 mmol (23 mg) **sodíku** v 5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- **1,2 mg propylenglykolu** v jednom mililitru roztoku. Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.
- **paraben:** může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jaké množství přípravku užívat

Dospělí (od 18 let)

- Doporučená dávka přípravku VITRAKVI je 100 mg (5 ml) dvakrát denně.
- Lékař bude dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Děti a dospívající

- Správnou dávku stanoví Vašemu dítěti jeho lékař na základě jeho výšky a tělesné hmotnosti.
- Maximální doporučená dávka je 100 mg (5 ml) dvakrát denně.
- Lékař bude Vašemu dítěti dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Jak tento přípravek užívat

- Přípravek VITRAKVI lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
 - V době, kdy přípravek VITRAKVI užíváte, nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu.
 - Spolu s tímto přípravkem budete potřebovat adaptér lahvičky (průměr 28 mm) a stříkačku, kterou lze použít k podávání léků do úst. Použijte 1ml stříkačku se značkami na stupnici 0,1 ml pro dávky menší než 1 ml. Pro dávky 1 ml a vyšší použijte 5ml stříkačku se značkami na stupnici 0,2 ml.
 - Stlačte víčko lahvičky a otočte je proti směru hodinových ručiček; tak lahvičku otevřete.
 - Do hrdla lahvičky nasadte adaptér lahvičky a ujistěte se, že je pevně připojen.
 - Zasuňte píst zcela do stříkačky a stříkačku vložte do otvoru v adaptéru. Lahvičku otočte dnem vzhůru.
 - Píst táhněte směrem dolů a naplňte stříkačku malým množstvím roztoku, poté píst zatlačte směrem nahoru, aby ze stříkačky unikly případné velké bubliny.
 - Píst pak táhněte dolů ke značce stupnice označující dávku roztoku v mililitrech, kterou Vám lékař předepsal.
 - Lahvičku nyní otočte hrdlem nahoru a vyjměte stříkačku z adaptéru.
 - Stříkačku vložte do úst a směřujte ji na vnitřní stranu tváře. To Vám pomůže lék přirozeně spolknout. Píst pomalu stlačujte.
 - Víčko nasadte na lahvičku a pevně ji uzavřete. Adaptér ponechejte nasazený na lahvičce.
- Je-li to nutné, lze přípravek VITRAKVI podávat nasogastrickou sondou. Na podrobnosti se zeptejte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste užil(a) více přípravku VITRAKVI, než jste měl(a)

Ihned se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou nebo jděte do nejbližší nemocnice. S sebou vezměte balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku VITRAKVI

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, nebo v případě, že jste po užití tohoto přípravku zvracel(a). Užijte další dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek VITRAKVI

Nepřerušujte léčbu tímto přípravkem, aniž byste se nejdříve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste v užívání přípravku VITRAKVI pokračoval(a) tak dlouho, jak Vám lékař sdělil.

Pokud nemůžete užívat tento přípravek tak, jak Vám to lékař předepsal, ihned se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás objeví některý z následujících **závažných nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře:**

- pocit závratí (velmi častý nežádoucí účinek, může postihnout více než 1 osobu z 10), brnění, pocit necitlivosti nebo pocit pálení rukou nebo chodidel, potíže normálně chodit (častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu z 10). Mohlo by se jednat o příznaky **poruchy nervového systému**.

Lékař se může rozhodnout, že Vám dávku sníží, léčbu přeruší nebo ukončí.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- můžete být bledý(á) a cítit bušení srdce, což jsou příznaky poklesu počtu červených krvinek (anemie)
- příznaky podobné chřipce včetně horečky, což jsou příznaky nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie, leukopenie)
- pocit na zvracení nebo zvracení
- průjem
- zácpa
- bolest svalů (myalgie)
- pocit únavy (vyčerpání)
- zvýšené množství jaterních enzymů v krevních testech
- zvýšení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- mohou se Vám snadněji tvořit modřiny nebo můžete snadněji krvácet, což mohou být příznaky sníženého počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- svalová slabost
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krevních testech (velmi časté u dětí)

Není známo (není známo, jak často k nim dochází)

- je možné, že se u Vás vyskytne kombinace únavy, bolesti pravé horní části břicha, ztráty chuti k jídlu, pocitu na zvracení nebo zvracení, žloutnutí kůže nebo očí, snadnější tvorby modřin nebo krvácení a tmavé moči. Může se jednat o problémy s játry.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Jakmile lahvičku otevřete, musíte přípravek spotřebovat do 30 dní od otevření.
- Přípravek neužívejte, pokud se zdá, že lahvička nebo šroubovací uzávěr byly poškozeny nebo to vypadá, že obsah lahvičky vytekl.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek VITRAKVI obsahuje

Léčivou látkou je larotrectinibum.

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje larotrectinibum 20 mg (jako larotrectinibi sulfas).

Dalšími složkami jsou:

- 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

Další informace naleznete v bodě 2, „Přípravek VITRAKVI obsahuje“.

Jak přípravek VITRAKVI vypadá a co obsahuje tato lahvička

Přípravek VITRAKVI je čirý, žlutý až oranžový perorální roztok.

Krabička obsahuje jednu skleněnou lahvičku s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 100 ml perorálního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel. +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

VITRAKVI 20 mg/ml perorální roztok larotrectinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace byla napsána tak, aby oslovovala osobu, která má léčivý přípravek užívat. Jestliže podáváte tento přípravek svému dítěti, nahraďte v celém textu zájmena „Vy“, „Vás“, „Vám“ atd. spojením „Vaše dítě“, „Vašemu dítěti“ atd.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat
3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek VITRAKVI a k čemu se používá

K čemu se přípravek VITRAKVI používá

Přípravek VITRAKVI obsahuje léčivou látku larotrectinib.

Používá se u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě solidních (pevných) nádorů v různých částech těla, které jsou způsobeny změnou genu neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (anglická zkratka je *NTRK*).

Přípravek VITRAKVI se používá pouze tehdy, když

- nádory jsou v pokročilém stadiu nebo se rozšířily do jiných částí těla nebo je pravděpodobné, že by operace k jejich odstranění vyvolala závažné komplikace, a
- neexistují u nich uspokojivé možnosti léčby.

Než Vám bude přípravek VITRAKVI podán, lékař provede vyšetření, aby zjistil, zda u Vás došlo ke změně genu *NTRK*.

Jak přípravek VITRAKVI působí

U pacientů, jejichž nádorové onemocnění je způsobeno změněným genem *NTRK*, změna genu způsobí, že tělo začne tvořit abnormální bílkovinu zvanou fúzní bílkovina TRK, jejíž přítomnost může vést k nekontrolovanému množení buněk a vzniku nádoru. Přípravek VITRAKVI blokuje činnost fúzních bílkovin TRK, a tím může rozvoj nádorového onemocnění zpomalit nebo ukončit. Může také pomoci ke zmenšení nádoru.

Máte-li jakékoli otázky k tomu, jak přípravek VITRAKVI působí a proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VITRAKVI užívat

Neužívejte přípravek VITRAKVI:

- jestliže jste alergický(á) na larotrektrinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Testy a vyšetření

Přípravek VITRAKVI může v krvi zvyšovat hladinu jaterních enzymů ALT a AST a bilirubinu. Před začátkem léčby i v jejím průběhu bude lékař provádět krevní testy, aby si ověřil hladinu ALT, AST a bilirubinu a to, jak Vám játra fungují.

Další léčivé přípravky a přípravek VITRAKVI

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je skutečnost, že některé léky mohou mít vliv na to, jak přípravek VITRAKVI působí, nebo přípravek VITRAKVI může ovlivňovat působení těchto léků.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zvláště v případě, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky používané k léčbě plísňových nebo bakteriálních infekcí zvané itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, troleandomycin,
- léky používané k léčbě infekce HIV zvané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, rifabutin, efavirenz,
- lék používaný k léčbě deprese zvaný nefazodon,
- léky používané k léčbě epilepsie zvané fenytoin, karbamazepin, fenobarbital,
- rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese zvaný třezalka tečkovaná,
- lék používaný k léčbě tuberkulózy zvaný rifampicin,
- lék používaný k úlevě od silné bolesti zvaný alfentanil,
- léky používané k předcházení odmítnutí orgánu po jeho transplantaci zvané cyklosporin, sirolimus, takrolimus,
- lék používaný k léčbě neobvyklého srdečního rytmu zvaný chinidin,
- léky používané k léčbě migrén zvané dihydroergotamin, ergotamin,
- lék používaný k léčbě dlouhodobé bolesti zvaný fentanyl,
- lék používaný ke zvládnutí mimovolních pohybů nebo zvuků zvaný pimoqid,
- lék pomáhající přestat s kouřením zvaný bupropion,
- léky používané ke snížení hladiny cukru v krvi zvané repaglinid, tolbutamid,
- lék, který brání vzniku krevních sraženin, zvaný warfarin,
- lék používaný ke snížení množství kyseliny produkované v žaludku zvaný omeprazol,
- lék používaný ke kontrole vysokého krevního tlaku zvaný valsartan,
- skupina léků používaných ke snížení cholesterolu zvané statiny,
- hormonální léčivé přípravky používané jako antikoncepce, viz bod níže „antikoncepce pro muže a ženy“.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek VITRAKVI s jídlem a pitím

Během užívání přípravku VITRAKVI nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by to totiž zvýšit množství přípravku VITRAKVI ve Vašem těle.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Neužívejte přípravek VITRAKVI během těhotenství, protože účinek přípravku VITRAKVI na nenarozené dítě není znám.

Kojení

Nekojte po dobu užívání tohoto přípravku a 3 dny po užití poslední dávky. To je proto, že není známo, zda přípravek VITRAKVI přechází do mateřského mléka.

Antikoncepce pro muže a ženy

Po dobu užívání tohoto přípravku je třeba se vyvarovat otěhotnění.

Jestliže byste mohla otěhotnět, je třeba, aby Vám lékař před začátkem léčby provedl těhotenský test.

Během užívání přípravku VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po poslední dávce musíte používat účinnou metodu antikoncepce, jestliže

- byste mohla otěhotnět. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, je třeba používat ještě bariérovou metodu, jako např. kondom.
- máte pohlavní styk se ženou, která by mohla otěhotnět.

Zeptejte se lékaře na to, která antikoncepční metoda je pro Vás nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek VITRAKVI může vyvolat pocit závratí nebo únavy. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole a neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek VITRAKVI obsahuje:

- 2 mg **natrium-benzoátu** v 1 ml roztoku
- méně než 1 mmol (23 mg) **sodíku** v 5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek VITRAKVI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jaké množství přípravku užívat

Dospělí (od 18 let)

- Doporučená dávka přípravku VITRAKVI je 100 mg (5 ml) dvakrát denně.
- Lékař bude dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Děti a dospívající

- Správnou dávku stanoví Vašemu dítěti jeho lékař na základě jeho výšky a tělesné hmotnosti.
- Maximální doporučená dávka je 100 mg (5 ml) dvakrát denně.
- Lékař bude Vašemu dítěti dávku přehodnocovat a podle potřeby ji upraví.

Jak tento přípravek užívat

- Přípravek VITRAKVI lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- V době, kdy přípravek VITRAKVI užíváte, nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu.
 - Spolu s tímto přípravkem budete potřebovat adaptér lahvičky (průměr 28 mm) a stříkačku, kterou lze použít k podávání léků do úst. Použijte 1ml stříkačku se značkami na stupnici po 0,1 ml pro dávky menší než 1 ml. Pro dávky 1 ml a vyšší použijte 5ml stříkačku se značkami na stupnici po 0,2 ml.
 - Stlačte víčko lahvičky a otočte je proti směru hodinových ručiček; tak lahvičku otevřete.
 - Do hrdla lahvičky nasad'te adaptér lahvičky a ujistěte se, že je pevně připojen.
 - Zasuňte píst zcela do stříkačky a stříkačku vložte do otvoru v adaptéru. Lahvičku otočte dnem vzhůru.

- Píst táhněte směrem dolů a naplňte stříkačku malým množstvím roztoku, poté píst zatlačte směrem nahoru, aby ze stříkačky unikly případné velké bubliny.
- Píst pak táhněte dolů ke značce stupnice označující dávku roztoku v mililitrech, kterou Vám lékař předepsal.
- Lahvičku nyní otočte hrdlem nahoru a vyjměte stříkačku z adaptéru.
- Stříkačku vložte do úst a směřujte ji na vnitřní stranu tváře. To Vám pomůže lék přirozeně spolknout. Píst pomalu stlačujte.
- Víčko nasadte na lahvičku a pevně ji uzavřete. Adaptér ponechejte nasazený na lahvičce. Je-li to nutné, lze přípravek VITRAKVI podávat nasogastrickou sondou. Na podrobnosti se zeptejte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste užil(a) více přípravku VITRAKVI, než jste měl(a)

Ihned se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou nebo jděte do nejbližší nemocnice. S sebou vezměte balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku VITRAKVI

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, nebo v případě, že jste po užití tohoto přípravku zvracel(a). Užíjte další dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek VITRAKVI

Nepřerušujte léčbu tímto přípravkem, aniž byste se nejdříve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste v užívání přípravku VITRAKVI pokračoval(a) tak dlouho, jak Vám lékař sdělil.

Pokud nemůžete užívat tento přípravek tak, jak Vám to lékař předepsal, ihned se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás objeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře:

- pocit závratí (velmi častý nežádoucí účinek, může postihnout více než 1 osobu z 10), brnění, pocit necitlivosti nebo pocit pálení rukou nebo chodidel, potíže normálně chodit (častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu z 10). Mohlo by se jednat o příznaky **poruchy nervového systému**.

Lékař se může rozhodnout, že Vám dávku sníží, léčbu přeruší nebo ukončí.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- můžete být bledý(á) a cítit tlukot srdce, což jsou příznaky poklesu počtu červených krvinek (anemie)
- příznaky podobné chřipce včetně horečky, což jsou příznaky nízkého počtu bílých krvinek (zvaných neutrofily a leukocyty)
- pocit na zvracení nebo zvracení
- průjem
- zácpa
- bolest svalů (myalgie)
- pocit únavy (vyčerpání)
- zvýšené množství jaterních enzymů v krevních testech
- zvýšení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- mohou se Vám snadněji tvořit modřiny nebo můžete snadněji krvácet, což mohou být příznaky sníženého počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- svalová slabost
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krevních testech (velmi časté u dětí)

Není známo (není známo, jak často k nim dochází)

- je možné, že se u Vás vyskytne kombinace únavy, bolesti pravé horní části břicha, ztráty chuti k jídlu, pocitu na zvracení nebo zvracení, žloutnutí kůže nebo očí, snadnější tvorby modřin nebo krvácení a tmavé moči. Může se jednat o problémy s játry.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek VITRAKVI uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Jakmile lahvičku otevřete, musíte přípravek spotřebovat do 10 dní od otevření.
- Přípravek neužívejte, pokud se zdá, že lahvička nebo šroubovací uzávěr byly poškozeny nebo to vypadá, že obsah lahvičky vytekl.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek VITRAKVI obsahuje

Léčivou látkou je larotrectinibum.

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje larotrectinibum 20 mg (jako larotrectinibi sulfas).

Dalšími složkami jsou:

- Čištěná voda
- Hydroxypropylbetadex 0,69
- Sukralosa (E 955)
- Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
- Natrium-benzoát (E 211)
- Jahodové aroma
- Kyselina citronová (E 330)

Další informace naleznete v bodě 2, „Přípravek VITRAKVI obsahuje“.

Jak přípravek VITRAKVI vypadá a co obsahuje tato lahvička

Přípravek VITRAKVI je bezbarvý až žlutý nebo oranžový nebo červený nebo hnědavý perorální roztok.

Krabička obsahuje dvě skleněné lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem, každá obsahuje 50 ml perorálního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel. +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

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