

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde  
VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 25 mg larotrektylibu.

### VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 100 mg larotrektylibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

### VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde

Biała, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, rozmiar 2 (18 mm długości x 6 mm szerokości), z niebieskim nadrukiem logo firmy BAYER - krzyż i „LARO 25 mg” na korpusie kapsułki.

### VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde

Biała, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, rozmiar 0 (22 mm długości x 7 mm szerokości), z niebieskim nadrukiem logo firmy BAYER - krzyż i „LARO 100 mg” na korpusie kapsułki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VITRAKVI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK*),

- są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz
- nie mają zadowalających opcji leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym VITRAKVI powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w podawaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbce guza zwalidowanym testem.

## Dawkowanie

### *Dorośli*

Zalecana dawka larotrektylibu u dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m<sup>2</sup> larotrektylibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

### *Pominięta dawka*

W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek o tej samej porze w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pacjenci powinni przyjąć następną dawkę o następnym zaplanowanym czasie. Jeśli pacjent wymiotuje po przyjęciu dawki, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w celu uzupełnienia wymiotowanej dawki.

### *Modyfikacja dawki*

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 2 kontynuowanie dawkowania może być właściwe, ale zalecane jest ściśle monitorowanie, aby nie doszło do pogorszenia toksyczności. U pacjentów ze zwiększoną aktywnością ALAT i (lub) AspAT stopnia 2 należy wykonywać seryjnie badania laboratoryjne co 1-2 tygodnie po zaobserwowaniu toksyczności stopnia 2 do czasu jej ustąpienia w celu ustalenia, czy wymagane jest przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki.

W przypadku działań niepożądanych stopnia 3 lub 4:

- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego VITRAKVI do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub poprawy do wartości początkowej lub stopnia 1. Jeśli działanie niepożądane ustąpi w ciągu 4 tygodni, wznowić podawanie produktu leczniczego z jednoczesną modyfikacją dawki.
- Przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego VITRAKVI, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni.

Tabela 1 zawiera zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego VITRAKVI w przypadku działań niepożądanych.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego VITRAKVI w przypadku działań niepożądanych**

Modyfikacja dawki	Dorośli oraz dzieci i młodzież o powierzchni ciała wynoszącej co najmniej 1,0 m <sup>2</sup>	Dzieci i młodzież o powierzchni ciała mniejszej niż 1,0 m <sup>2</sup>
<b>Pierwsza</b>	75 mg dwa razy na dobę	75 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę
<b>Druga</b>	50 mg dwa razy na dobę	50 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę
<b>Trzecia</b>	100 mg raz na dobę	25 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dzieci i młodzież przyjmujący dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę powinni pozostać przy tej dawce nawet jeśli w trakcie leczenia powierzchnia ciała przekroczy 1,0 m<sup>2</sup>. W przypadku trzeciej modyfikacji dawki maksymalna dawka powinna wynosić 25 mg dwa razy na dobę.

Podawanie produktu leczniczego VITRAKVI należy przerwać na stałe u pacjentów, którzy nie tolerują produktu leczniczego VITRAKVI po trzech modyfikacjach dawki.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zmniejszyć dawkę początkową produktu leczniczego VITRAKVI o 50% u pacjentów z umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) dostosowanie dawki nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

### *Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4*

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VITRAKVI o 50%. Po upływie 3 do 5 okresów półtrwania od przerwania stosowania inhibitora należy ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego VITRAKVI w dawce przyjmowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

## Sposób podawania

Produkt leczniczy VITRAKVI jest przeznaczony do podawania doustnego.

Produkt leczniczy VITRAKVI jest dostępny w postaci kapsułki lub roztworu doustnego z równoważną dostępnością biologiczną po podaniu doustnym i można je stosować zamiennie.

Należy zalecić pacjentowi, aby połykał kapsułkę w całości i popijał dużą ilością wody. Ze względu na gorzki smak kapsułki nie należy jej otwierać, żuć ani rozgniatać.

Produkt leczniczy VITRAKVI można podawać z posiłkiem lub bez posiłku, ale nie należy przyjmować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Skuteczność w różnych typach nowotworów

Korzyści ze stosowania VITRAKVI ustalono w badaniach z pojedynczym ramieniem obejmujących małą próbę pacjentów, u których guzy wykazują fuzję genu NTRK. Korzystny wpływ VITRAKVI wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie typów nowotworów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych (patrz punkt 5.1). Dlatego VITRAKVI należy stosować tylko, jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia).

## Zaburzenia neurologiczne

U pacjentów otrzymujących larotrektytib zgłaszano występowanie zaburzeń neurologicznych, w tym zawrotów głowy, zaburzeń chodu i parestezji (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zaburzenia neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy rozważyć wstrzymanie, zmniejszenie lub przerwanie podawania dawki produktu leczniczego VITRAKVI, w zależności od nasilenia i utrzymywania się tych objawów (patrz punkt 4.2).

## Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentów otrzymujących larotrektytib zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (patrz punkt 4.8). Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT występowała w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przed pierwszą dawką i co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia, należy monitorować czynność wątroby, łącznie z badaniami aktywności AlAT i AspAT. Badania powinny być wykonywane częściej u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Wstrzymać lub na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego VITRAKVI w zależności od nasilenia. W przypadku wstrzymania, dawka produktu leczniczego VITRAKVI powinna być zmodyfikowana po ponownym rozpoczęciu jego stosowania (patrz punkt 4.2).

## Stosowanie z induktorami CYP3A4 / P-gp

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 / P-gp z produktem VITRAKVI ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji (patrz punkt 4.5).

## Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie przyjmowania VITRAKVI i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Mężczyznom w wieku rozrodczym, będącym w związku z partnerką w wieku rozrodczym niebędącą w ciąży, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia VITRAKVI i przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Oddziaływanie innych leków na larotrektytib

#### *Oddziaływanie inhibitorów CYP3A, P-gp i BCRP na larotrektytib*

Larotrektytib jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A, P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI z silnymi inhibitorami CYP3A, inhibitorami P-gp i BCRP (np. atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, troleandomycyną, worykonazolem lub grejpfrutem) może zwiększać stężenie larotrektytibu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp i BCRP) 200 mg raz na dobę przez 7 dni zwiększało  $C_{max}$  i AUC larotrektytibu odpowiednio 2,8-krotnie i 4,3-krotnie.

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z pojedynczą dawką 600 mg ryfampicyny (P-gp i inhibitorem BCRP) zwiększało  $C_{max}$  i AUC larotrektytibu odpowiednio 1,8-krotnie i 1,7-krotnie.

#### *Oddziaływanie induktorów CYP3A i P-gp na larotrekty nib*

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutiną, ryfampicyną lub zielem dziurawca zwyczajnego) może zmniejszać stężenie larotrekty nibu w osoczu i należy tego unikać (patrz punkt 4.4).

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A i P-gp) 600 mg dwa razy na dobę przez 11 dni zmniejszało  $C_{max}$  i AUC larotrekty nibu odpowiednio o 71% i 81%. Brak danych klinicznych dotyczących wpływu umiarkowanego induktora, ale spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na larotrekty nib.

#### Oddziaływanie larotrekty nibu na inne leki

##### *Oddziaływanie larotrekty nibu na substraty CYP3A*

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI (100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) zwiększało  $C_{max}$  i AUC podawanego doustnie midazolamu 1,7-krotnie w porównaniu z midazolamem podawanym w monoterapii, co wskazuje, że larotrekty nib jest słabym inhibitorem CYP3A.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanylu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu lub takrolimusu) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VITRAKVI. Jeśli jednoczesne stosowanie tych substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym jest wymagane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VITRAKVI, może być konieczne zmniejszenie dawki substratów CYP3A ze względu na działania niepożądane.

##### *Oddziaływanie larotrekty nibu na substraty CYP2B6*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrekty nib indukuje CYP2B6. Jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami CYP2B6 (np. bupropionem, efawirenzem) może zmniejszać ich ekspozycję.

##### *Wpływ larotrekty nibu na inne substraty transportowe*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrekty nib jest inhibitorem OATP1B1. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania interakcji z substratami OATP1B1. Dlatego nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami OATP1B1 (np. walsartanem, statynami) może zwiększyć ich ekspozycję.

##### *Wpływ larotrekty nibu na substraty enzymów regulowanych PXR*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrekty nib jest słabym induktorem enzymów regulowanych PXR (np. rodzina CYP2C i UGT). Jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinid, warfaryna, tolbutamid lub omeprazol) może zmniejszyć ekspozycję na te leki.

##### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Obecnie nie wiadomo, czy larotrekty nib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających układowo. Dlatego kobietom stosującym układowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody barierowej.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie mechanizmu działania nie można wykluczyć uszkodzenia płodu w przypadku podawania larotrekty nibu kobiecie w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym VITRAKVI i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Ponieważ obecnie nie wiadomo, czy larotrekty nib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, kobietom stosującym

hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić dodanie metody barierowej.

W przypadku mężczyzn w wieku rozrodczym, z niebędącymi w ciąży partnerkami w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym VITRAKVI i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania larotrektylibu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu VITRAKVI w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy larotrektylib / metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków / niemowląt.

Podczas leczenia produktem VITRAKVI i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu larotrektylibu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

VITRAKVI ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów otrzymujących larotrektylib zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia, głównie stopnia 1 i 2 w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. To może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w tym okresie. Pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą oni całkiem pewni, że terapia produktem leczniczym VITRAKVI nie ma na nich niekorzystnego wpływu (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) VITRAKVI wymienionymi w kolejności ze zmniejszającą się częstością występowania były zwiększenie aktywności AlAT (32%), zmęczenie (30%), zaparcia (29%), zwiększenie aktywności AspAT (27%), zawroty głowy (26%), wymioty (23%), niedokrwistość (23%) i nudności (22%).

Większość działań niepożądanych była stopnia 1 lub 2. Stopień 4 był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak zmniejszenie liczby neutrofilów (1%), zwiększenie aktywności AlAT (1%) i zwiększenie aktywności AspAT ( $<1\%$ ). Stopień 3 był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, parestezje, osłabienie mięśni, nudności, bóle mięśniowe, zaburzenia chodu, wymioty i zmniejszenie liczby leukocytów. Wszystkie zgłaszane działania niepożądane stopnia 3 występowały u mniej niż 5% pacjentów, z wyjątkiem niedokrwistości (8%).

Trwałe przerwanie stosowania produktu leczniczego VITRAKVI z powodu działań niepożądanych występujących w czasie leczenia, niezależnie od przypisania badanemu leкови, miało miejsce u 5% pacjentów (po jednym przypadku zwiększenia aktywności AlAT, zwiększenia aktywności AspAT, gruczolakoraka dróg żółciowych, zaburzeń chodu, perforacji jelit, żółtaczki, progresji nowotworu złośliwego, zmniejszenia liczby neutrofilów, niedrożności jelita cienkiego, ucisku rdzenia kręgowego i zakażenia wirusowego). Większość działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki wystąpiła w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania VITRAKVI oceniono u 196 pacjentów z nowotworami ze stwierdzoną fuzją TRK w jednym z trzech badań klinicznych będących w toku: Badania 1, 2 ("NAVIGATE") i 3 ("SCOUT"). Populacja w badaniu bezpieczeństwa stosowania obejmowała pacjentów z medianą wieku 37,5 lat (zakres: 0,1, 84), przy czym 37% stanowili pacjenci pediatryczni. Mediana czasu leczenia dla całej populacji do oceny bezpieczeństwa (n=196) wynosiła 9,3 miesiąca (zakres: 0,10; 51,6).

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów (n = 196) leczonych produktem leczniczym VITRAKVI przedstawiono w tabeli 2 i tabeli 3.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.



**Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (cała populacja do oceny bezpieczeństwa stosowania, n = 196)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Wszystkie stopnie	Stopień 3 i 4
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	
	Często		Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) <sup>a</sup>
	Niezbyt często		Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia chodu Parestezje	Zawroty głowy Parestezje
	Niezbyt często		Zaburzenia chodu
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności Zaparcia Wymioty	
	Często	Zaburzenia smaku <sup>b</sup>	
	Niezbyt często		Nudności Wymioty
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból mięśni	
	Często	Oslabienie mięśni	Ból mięśni Oslabienie mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Zmęczenie	
	Często		Zmęczenie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	
	Często	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>a</sup> Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <sup>a</sup> Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)

<sup>a</sup> odnotowano reakcje stopnia 4.

<sup>b</sup> Działanie niepożądane „zaburzenia smaku” obejmuje preferowane wyrażenia „dysgeuzja” i „zaburzenia smaku”.

**Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów pediatrycznych z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (n = 73); wszystkie stopnie**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci (n=29) <sup>a</sup>	Dzieci (n=30) <sup>b</sup>	Młodzież (n=14) <sup>c</sup>	Pacjenci pediatryczni (n=73)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często			Zawroty głowy	
	Często		Zawroty głowy Parestezje Zaburzenia chodu	Parestezje	Zawroty głowy Parestezje Zaburzenia chodu
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty
	Często		Zaburzenia smaku	Zaparcia	Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często		Ból mięśni Osłabienie mięśni	Ból mięśni Osłabienie mięśni	Ból mięśni Osłabienie mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Zmęczenie	Zmęczenie	Zmęczenie	Zmęczenie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
	Często		Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	

- <sup>a</sup> Niemowlęta / małe dzieci (od 28 dni do 23 miesięcy): odnotowano dwie reakcje zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia) 4 stopnia. Reakcje stopnia 3 obejmowały siedem przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia), trzy przypadki niedokrwistości, trzy przypadki zwiększenia masy ciała (nieprawidłowego przyrostu masy ciała) i po jednym przypadku zwiększenia aktywności AlAT oraz wymiotów.
- <sup>b</sup> Dzieci (od 2 do 11 lat): nie zgłoszono reakcji stopnia 4. Zgłoszono 3 przypadki 3. stopnia, zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia), i po jednym przypadku parestezji oraz bólów mięśniowych.
- <sup>c</sup> Młodzież (od 12 do <18 lat): nie odnotowano reakcji stopnia 3 i 4.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia neurologiczne*

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zaburzeniami neurologicznymi najwyższego stopnia były reakcje stopnia 3, obserwowane u pięciu (3%) pacjentów i obejmujące zawroty głowy (dwóch pacjentów, 1%), parestezje (dwóch pacjentów, 1%) i zaburzenia chodu (jeden pacjent, <1%). Łączna częstość występowania wynosiła 26% dla zawrotów głowy, 8% dla parestezji i 4% dla zaburzeń chodu. Zaburzenia neurologiczne prowadzące do modyfikacji dawki obejmowały zawroty głowy (2%), parestezje (1%) i zaburzenia chodu (<1%). U jednego pacjenta na stałe przerwano leczenie ze względu na zaburzenia chodu stopnia 3. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, pacjenci z udokumentowaną aktywnością przeciwnowotworową, którzy wymagali zmniejszenia dawki, mogli kontynuować dawkowanie przy mniejszej dawce i (lub) schemacie (patrz punkt 4.4).

### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz*

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zwiększeniem aktywności aminotransferaz najwyższego stopnia było zwiększenie aktywności AlAT stopnia 4 u 2 pacjentów (1%) i zwiększenie aktywności AspAT u 1 pacjenta (<1%). Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3 u odpowiednio 4 (2%) i 2 (1%) pacjentów. Większość przypadków zwiększenia stopnia 3 była przemijająca, występowała w pierwszym lub drugim miesiącu leczenia i ustępowała do stopnia 1 w miesiącach 3-4. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 2 obserwowano u odpowiednio 10 (5%) i 8 (4%) pacjentów, a zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 1 obserwowano odpowiednio u 47 (24%) i 41 (21%) pacjentów.

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT prowadzące do modyfikacji dawki występowały odpowiednio u 10 (5%) pacjentów i 8 (4%) pacjentów (patrz punkt 4.4). Żaden z pacjentów trwale nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności AlAT i AspAT stopnia 3-4.

## Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Spośród 196 pacjentów leczonych produktem leczniczym VITRAKVI, 73 (37%) pacjentów było w wieku od 28 dni do 18 lat. Spośród tych 73 pacjentów 40% było w wieku 28 dni do <2 lat (n=29), 41% było w wieku 2 lat do <12 lat (n=30), a 19% było w wieku 12 lat do <18 lat (n=14). Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (<18 lat) był spójny w zakresie rodzajów zgłaszanych działań niepożądanych z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Większość działań niepożądanych była o nasileniu w stopniu 1 lub 2 (patrz tabela 3) i ustąpiła bez konieczności modyfikacji dawki lub przerwania stosowania produktu leczniczego VITRAKVI. Takie działania niepożądane jak wymioty (38% wobec 15% u dorosłych), zmniejszenie liczby leukocytów (16% wobec 11% u dorosłych), zmniejszenie liczby neutrofilów (27% wobec 7% u dorosłych) i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (12% wobec 4% u dorosłych) występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Spośród 196 pacjentów w całej populacji do oceny bezpieczeństwa, którzy otrzymywali produkt leczniczy VITRAKVI, 35 pacjentów (18%) było w wieku 65 lat lub starszych, a 10 pacjentów (5%) było w wieku 75 lat lub starszych. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) jest spójny z profilem obserwowanym u młodszych pacjentów. Działanie niepożądane w postaci zaburzenia chodu (11% wobec 5% u wszystkich dorosłych) występowało częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przedawkowaniem VITRAKVI jest ograniczone. Objawy przedawkowania nie zostały ustalone. W przypadku przedawkowania lekarze powinni stosować ogólne środki wspomagające i leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej  
Kod ATC: L01XE53

#### Mechanizm działania

Larotrektytib jest kompetycyjnym dla adenozyjno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W szerokim panelu testów przy użyciu oczyszczonych enzymów larotrektytib hamował TRKA, TRKB i TRKC przy wartościach  $IC_{50}$  w zakresie 5-11 nM. Jedyna inna aktywność kinazy wystąpiła przy 100-krotnie wyższych stężeniach. W modelach nowotworów *in vitro* i *in vivo* larotrektytib wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delekcji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.

Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.

Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L.

Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK. Zmierzony wpływ różnych jednoczesnych zmian genomicznych na skuteczność larotrektytibu przedstawiono poniżej (patrz skuteczność kliniczna).

## Działanie farmakodynamiczne

### *Elektrofizjologia serca*

U 36 zdrowych dorosłych osób otrzymanie pojedynczych dawek produktu leczniczego VITRAKVI w zakresie od 100 mg do 900 mg nie wydłużało odstępu QT w jakimkolwiek klinicznie istotnym stopniu.

Dawka 200 mg odpowiada szczytowej ekspozycji ( $C_{max}$ ) podobnej do obserwowanej dla larotrektylibu w dawce 100 mg dwa razy na dobę (BID) w stanie stacjonarnym. W przypadku dawkowania VITRAKVI obserwowano skrócenie QTcF, z maksymalnym średnim efektem obserwowanym między 3 a 24 godziną po  $C_{max}$ , ze zmniejszeniem średniej geometrycznej QTcF od wartości wyjściowej o -13,2 msec (zakres -10 do -15,6 msec). Znaczenie kliniczne tego znaleziska nie zostało ustalone.

## Skuteczność kliniczna

### *Przegląd badań*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego VITRAKVI badano w trzech wieloośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badaniach klinicznych u dorosłych i pediatrycznych pacjentów z nowotworem złośliwym (tabela 4). Badania są nadal w toku.

W badaniu 1 i badaniu 3 („SCOUT”) mogli wziąć udział pacjenci z udokumentowaną fuzją genu NTRK lub bez niej. U pacjentów włączonych do badania 2 („NAVIGATE”) musiał występować nowotwór ze stwierdzoną fuzją TRK. Pierwotna, zbiorcza analiza skuteczności obejmowała 164 pacjentów z nowotworem z fuzją TRK, włączonych do tych trzech badań, u których występowała mierzalna choroba oceniana według kryteriów RECIST v1.1, pierwotny guz inny niż OUN oraz którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę larotrektylibu od lipca 2019 r. Wymagane było, aby pacjenci ci otrzymali uprzednio standardowe leczenie odpowiednie dla rodzaju ich nowotworu oraz stadium choroby lub w opinii badacza musieliby zostać poddani radykalnej operacji (takiej jak amputacja kończyny, resekcja twarzy lub zabieg powodujący porażenie) lub mało prawdopodobne było, że będą tolerować lub odniosą klinicznie znaczącą korzyść z dostępnych standardowych terapii w zaawansowanym stadium choroby. Głównymi parametrami skuteczności były całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response, DOR*) zgodnie z ustaleniem przez nieznaną przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję (ang. *blinded independent review committee, BIRC*). Ponadto 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN i mierzalną chorobą w punkcie początkowym leczono w badaniu 2 („NAVIGATE”) i badaniu 3 („SCOUT”). Wszyscy pacjenci z pierwotnymi guzami OUN otrzymywali uprzednie leczenie przeciwnowotworowe (operacja, radioterapia i (lub) uprzednie leczenie systemowe). Odpowiedź nowotworów na leczenie była oceniana przez badacza za pomocą kryteriów RANO lub RECIST v1.1. Identyfikacja fuzji genu NTRK polegała na molekularnych metodach testowych: sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing, NGS*) zastosowanej u 166 pacjentów, łańcuchowej reakcji polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR*) zastosowanej u 9 pacjentów, hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization, FISH*) użytej u 12 pacjentów oraz Nanostring zastosowanej u 1 pacjenta, rutynowo przeprowadzanych w certyfikowanych laboratoriach.

**Tabela 4: Badania kliniczne składające się na analizę skuteczności w nowotworach litych i pierwotnych guzach OUN**

Nazwa, metodyka badania i populacja pacjentów	Dawka i postać	Rodzaje guzów włączonych do analizy skuteczności	n
<p><b>Badanie 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy I, otwarte badanie eskalacji dawki i rozszerzenia; faza rozszerzenia wymagała występowania guzów z fuzją genu NTRK</li> <li>Dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat) z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK</li> </ul>	Dawki do 200 mg raz lub dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Tarczycyca (n=4) Gruzoł ślinowy (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Mięsak tkanek miękkich (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b, c</sup> Nieznany guz pierwotny (n=1)	13
<p><b>Badanie 2 „NAVIGATE”</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy II, międzynarodowe, otwarte badanie nowotworów metodą „koszykową”</li> <li>Dorośli i pediatryczni pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK</li> </ul>	100 mg dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Tarczycyca (n=23) <sup>b</sup> Gruzoł ślinowy (n=18) Mięsak tkanek miękkich (n=16) NSCLC (n=11) <sup>b, c</sup> Jelito grube (n=8) Pierwotny OUN (n=7) Czerniak (n=6) Gruzoł piersiowy, niesekrecyjny (n=3) Gruzoł piersiowy, sekrecyjny (n=2) GIST (n=2) <sup>a</sup> Drogi żółciowe (n=2) Trzustka (n=2) SCLC (n=1) <sup>b, d</sup> Wrostek robaczkowy (n=1) Mięsak kości (n=1) Wątroba <sup>e</sup> (n=1) Gruzoł krokowy (n=1)	105
<p><b>Badanie 3 „SCOUT”</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy I/II, międzynarodowe, otwarte badanie eskalacji dawki i rozszerzenia; kohorta rozszerzenia fazy II wymagała występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego</li> <li>Pacjenci pediatryczni w wieku od <math>\geq 1</math> miesiąca do 21 lat z zaawansowanym nowotworem lub z pierwotnymi guzami OUN</li> </ul>	Dawki do 100 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Włókniakomięsak typu niemowlęcego (n=32) Mięsak tkanek miękkich (n=18) Pierwotny OUN (n=17) Mięsak kości (n=1) Wrodzony nerczak mezoblastyczny (n=1) Czerniak (n=1)	70
Łączna liczba pacjentów (n)*			188

\* obejmuje 164 pacjentów z oceną odpowiedzi nowotworu na leczenie przez IRC i 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN (w tym gwiaźdzakiem, glejakiem wielopostaciowym, glejakiem, guzami glioneuronalnymi, guzami neuronalnymi i mieszanymi neuronalno-glejowymi oraz prymitywnym guzem neuroektodermalnym) z oceną odpowiedzi guza na leczenie przez badacza

<sup>a</sup> GIST = nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego

- <sup>b</sup> przerzuty do mózgu obserwowane u 6 pacjentów z NSCLC, 4 z rakiem tarczycy, 2 z czerniakiem, 1 z SCLC i u 1 pacjenta z rakiem gruczołu piersiowego (niesekrecyjnym)
- <sup>c</sup> NSCLC = niedrobnokomórkowy rak płuca
- <sup>d</sup> SCLC = drobnokomórkowy rak płuca
- <sup>e</sup> rak wątrobowokomórkowy

Charakterystyka początkowa w analizie zbiorczej obejmującej 164 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK była następująca: mediana wieku 42 lata (zakres 0,1-84 lata); 34% w wieku <18 lat i 66% w wieku ≥18 lat; 77% rasy białej i 49% mężczyzn oraz stan sprawności według ECOG PS 0-1 (86%), 2 (12%) lub 3 (2%). Dziewięćdziesiąt cztery procent pacjentów otrzymało uprzednio leczenie nowotworu, zdefiniowane jako operacja, radioterapia lub terapia systemowa. Spośród nich 77% otrzymało uprzednio leczenie systemowe, mediana uprzednich schematów terapii systemowej wynosiła 1. Dwadzieścia dwa procent wszystkich pacjentów nie otrzymało uprzednio leczenia systemowego.

Wśród wspomnianych 164 pacjentów najczęstszymi rodzajami nowotworów były: mięsak tkanek miękkich (22%), włókniakomięsak typu niemowlęcego (20%), nowotwór tarczycy (16%), guz gruczołu ślinowego (13%) i nowotwór płuca (8%).

Charakterystyka początkowa 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN z fuzją genu NTRK ocenionych przez badacza była następująca: mediana wieku 8 lat (zakres 1,3-79 lat); 20 pacjentów w wieku <18 lat i 4 pacjentów w wieku ≥18 lat, 19 pacjentów rasy białej i 11 mężczyzn oraz ECOG PS 0-1 (22 pacjentów) lub 2 (1 pacjent). Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio leczenie nowotworu definiowane jako operacja, radioterapia lub leczenie systemowe. Mediana otrzymanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 1.

#### *Wyniki dotyczące skuteczności*

Zbiorcze wyniki dotyczące skuteczności w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi i czasu do pierwszej odpowiedzi, w pierwotnie badanej populacji (n = 164) oraz po dodaniu post-hoc pierwotnych guzów OUN (n = 24), w wyniku czego uzyskano populację zbiorczą (n = 188), zostały przedstawione w tabeli 5 i tabeli 6.

**Tabela 5: Zbiorcze wyniki dotyczące skuteczności dla guzów litych, włączając i wyłączając pierwotne guzy OUN**

Parametr skuteczności	Analiza danych dla guzów litych z wyłączeniem pierwotnych guzów OUN (n=164) <sup>a</sup>	Analiza danych dla guzów litych uwzględniająca pierwotne guzy OUN (n=188) <sup>a, b</sup>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) % (n)</b> [95% CI]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Odpowiedź całkowita (CR)	19% (31)	18% (33)
Patologiczna odpowiedź całkowita <sup>c</sup>	5% (8)	4% (8)
Odpowiedź częściowa (PR)	49% (80)	44% (83) <sup>d</sup>
<b>Czas do pierwszej odpowiedzi</b> (mediana, miesiące) [zakres]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
<b>Czas trwania odpowiedzi</b> (mediana, miesiące) [zakres] % z czasem trwania ≥12 miesięcy % z czasem trwania ≥24 miesięcy	NR [0,0+, 50,6+] 76% 67%	NR [0,0+, 50,6+] 74% 65%

NR: not reached = nieosiągnięte;

+ oznacza trwającą odpowiedź

<sup>a</sup> Niezależna analiza komisji wg. RECIST v1.1 dla guzów litych z wyjątkiem pierwotnych guzów OUN (164 pacjentów).

<sup>b</sup> Ocena badacza według kryteriów RANO lub RECIST v1.1 dla pierwotnych guzów OUN (24 pacjentów).

<sup>c</sup> Patologiczna CR to CR osiągnięta u pacjentów leczonych larotrekty nibem, a następnie poddanych resekcji chirurgicznej bez żywotnych komórek nowotworowych i z ujemnymi marginesami według pooperacyjnej oceny patologii. Najlepsza odpowiedź przedoperacyjna u tych pacjentów została przeklasyfikowana na patologiczną CR po operacji wg RECIST v.1.1.

<sup>d</sup> U dodatkowego 1% (2 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN) wystąpiły odpowiedzi częściowe, oczekuje się potwierdzenia.

**Tabela 6: Całkowity odsetek odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi według rodzaju guza**

Rodzaj guza	Pacjenci (n=188)	ORR		DOR		
		%	95% CI	miesiące		Zakres (miesiące)
				≥12	≥24	
Mięsak tkanek miękkich <sup>a</sup>	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+
Włókniakomięsak typu niemowlęcego <sup>a</sup>	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Tarczycyca <sup>a</sup>	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Pierwotny OUN <sup>b</sup>	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1,7+, 10,1+
Gruczoł ślinowy <sup>a</sup>	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Płuco <sup>a</sup>	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Jelito grube <sup>a</sup>	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5,4+, 20,7+
Czerniak <sup>a</sup>	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1,9+, 23,2+
Gruczoł piersiowy <sup>a, c</sup>	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5,6+, 9,2+
Nowotwór zębny przewodu pokarmowego <sup>a</sup>	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Mięsak kości <sup>a</sup>	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Rak dróg żółciowych <sup>a</sup>	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Trzustka <sup>a</sup>	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Wrodzony nerczak mezoblastyczny <sup>a</sup>	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20,8+
Nieznany guz pierwotny	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Wyrostek robaczkowy <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA	NA
Wątroba	1	NE	NA	NA	NA	NA
Gruczoł krokowy	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR = czas trwania odpowiedzi

NA = nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi

NE = nieoznaczalne

NR = nie osiągnięto

PD = choroba postępująca

SD = stabilizacja choroby

+ oznacza trwającą odpowiedź

<sup>a</sup> niezależna analiza komisji wg. RECIST v1.1

<sup>b</sup> pacjentów z pierwotnym guzem OUN oceniano na podstawie oceny badacza za pomocą kryteriów RANO lub RECIST v1.1

<sup>c</sup> 3 pacjentów z niesekrecyjnym (1 z odpowiedzią całkowitą, 1 z odpowiedzią częściową i 1 z postępującą chorobą) i 2 pacjentów z sekrecyjnym rakiem gruczołu piersiowego (1 z odpowiedzią częściową i 1 ze stabilizacją choroby)

Ze względu na rzadkie występowanie nowotworu z fuzją TRK, pacjenci byli badani w wielu typach nowotworów z ograniczoną liczbą pacjentów w niektórych typach nowotworów, powodując niepewność oszacowania ORR na typ nowotworu. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym typie nowotworu.

W podgrupie dorosłych (n = 109) ORR wynosił 63%. W podgrupie pediatrycznej (n=55) ORR wynosił 91%.

U 165 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed leczeniem larotrekty nibem, ORR u 79 pacjentów, u których oprócz fuzji genu NTRK występowały inne zmiany genomiczne, wynosił 58%, a u 86 pacjentów bez innych zmian genomicznych ORR wynosił - 74%.



### Zestaw zbiorczych danych do analizy pierwotnej

Zestaw zbiorczych danych do analizy pierwotnej składał się ze 164 pacjentów i nie obejmował pierwotnych guzów OUN. Mediana trwania leczenia przed progresją choroby wynosiła 14,7 miesiąca (zakres: 0,10 do 51,6 miesiąca) w oparciu o odcięcie w lipcu 2019 roku. Czterdzieści cztery procent pacjentów otrzymywało produkt leczniczy VITRAKVI przez 12 miesięcy lub dłużej, a 21% otrzymywało produkt leczniczy VITRAKVI przez 24 miesiące lub dłużej. Obserwacja trwała w momencie analizy.

W momencie analizy mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, szacowane 76% [95% CI: 67, 85] odpowiedzi trwało 12 miesięcy lub dłużej oraz 67% [95% CI: 55, 78] odpowiedzi trwało 24 miesiące lub dłużej. Rok po rozpoczęciu leczenia dziewięćdziesiąt procent (90%) [95% CI: 85, 95] leczonych pacjentów żyło, a 82% [95% CI: 75, 90] po dwóch latach, przy czym mediana całkowitego przeżycia jeszcze nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 33,4 miesiąca w momencie analizy, przy czym odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił 66% [95% CI: 58, 74] po 1 roku i 58% [95% CI: 48, 67] po 2 latach.

Mediana zmiany wielkości guza w zbiorczej analizie pierwotnej odpowiadała zmniejszeniu o 68%.

### Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN

W momencie odjęcia danych, spośród 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN zaobserwowano potwierdzoną odpowiedź u 5 pacjentów (21%), przy czym 2 z 24 pacjentów (8%) wykazało odpowiedź całkowitą, a 3 pacjentów (12,5%) odpowiedź częściową. U 2 dodatkowych pacjentów (8%) zaobserwowano jeszcze niepotwierdzoną odpowiedź częściową. U kolejnych 15 pacjentów (63%) zaobserwowano stabilizację choroby. Dwóch pacjentów (8%) miało postępującą chorobę. W momencie odjęcia danych czas leczenia wynosił od 1,2 do 21,4 miesiąca i leczenie było kontynuowane u 15 z 24 pacjentów, przy czym jeden z nich otrzymywał leczenie po progresji.

### Zatwierdzenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

U pacjentów z nowotworem, którym podawano produkt leczniczy VITRAKVI w postaci kapsułek, maksymalne stężenie larotrektynybu w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągnęto po około 1 godzinie po podaniu dawki. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 3 godzin, a stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 8 dni z 1,6-krotną akumulacją ogólnoustrojową. Po zalecanej dawce 100 mg, przyjmowanej dwa razy na dobę, średnia arytmetyczna  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym ( $\pm$  odchylenie standardowe) i dobowe AUC u dorosłych wynosiły odpowiednio  $914 \pm 445$  ng/ml i  $5410 \pm 3813$  ng\*h/ml. Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie jest substratem ani OATP1B1 ani OATP1B3.

Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, że wpływa na klirens substratów tych CYP.

Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie hamuje transporterów BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 i MATE2-K w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, że wpływa na klirens substratów tych transporterów.

## Wchłanianie

Produkt leczniczy VITRAKVI jest dostępny w postaci kapsułki i roztworu doustnego. Średnia bezwzględna biodostępność larotrektylibu wynosiła 34% (zakres: 32% do 37%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg. U zdrowych dorosłych osób AUC larotrektylibu w postaci roztworu doustnego była podobna do kapsułki, przy  $C_{max}$  wyższym o 36% w przypadku roztworu doustnego.

$C_{max}$  larotrektylibu było mniejsze o około 35% i nie obserwowano wpływu na AUC u zdrowych osób, którym podano produkt leczniczy VITRAKVI po wysokokalorycznym posiłku o dużej zawartości tłuszczów w porównaniu do  $C_{max}$  i AUC po nocnym poszczeniu.

### *Oddziaływanie leków zwiększających pH w żołądku na larotrektylib*

Larotrektylib charakteryzuje się rozpuszczalnością zależną od pH. Badania *in vitro* wykazują, że w objętościach płynu typowych dla układu pokarmowego larotrektylib jest całkowicie rozpuszczalny w całym zakresie pH układu pokarmowego. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby leki modyfikujące pH miały wpływ na larotrektylib.

## Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji larotrektylibu u zdrowych dorosłych osób wynosiła 48 l po podaniu dożylnym mikroznacznika *iv*. w połączeniu z dawką doustną 100 mg. Wiązanie larotrektylibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło około 70% i było niezależne od stężenia leku. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił około 0,9.

## Metabolizm

W warunkach *in vitro* larotrektylib był metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg znakowanego radioizotopem larotrektylibu zdrowym dorosłym osobom głównymi krążącymi radioaktywnymi komponentami leku był larotrektylib w postaci niezmienionej (19%) i O-glukuronid powstały po utracie cząsteczki hydroksypirolidyno-mocznika (26%).

## Eliminacja

Okres półtrwania larotrektylibu w osoczu pacjentów z nowotworem, podawanego w dawce 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI dwa razy na dobę, wynosił około 3 godzin. Średni klirens (CL) larotrektylibu wynosił około 34 l/h po podaniu dożylnym mikroznacznika *iv*. w połączeniu z dawką doustną 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI.

## Wydalenie

Po podaniu doustnym 100 mg znakowanego radioizotopem larotrektylibu zdrowym dorosłym osobom 58% podanej radioaktywności odzyskano w kale, a 39% odzyskano w moczu. W przypadku podania dawki mikroznacznika *iv*. w połączeniu z dawką doustną 100 mg larotrektylibu 35% podanej radioaktywności odzyskano w kale, a 53% odzyskano w moczu. Po podaniu dawki mikroznacznika *iv*. część wydalona w moczu jako lek w niezmienionej postaci wynosiła 29%, co wskazuje na bezpośrednie wydalanie nerkowe, odpowiadające za 29% klirensu całkowitego.

## Liniowość lub nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) larotrektylibu po jednej dawce u zdrowych dorosłych osób były proporcjonalne do dawki do 400 mg i nieznacznie większe niż proporcjonalne w przypadku dawek 600 do 900 mg.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja ( $C_{max}$  i AUC) u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do <3 miesięcy) przy zalecanej dawce  $100 \text{ mg/m}^2$  z dawką maksymalną wynoszącą 100 mg dwa razy na dobę była 3-krotnie wyższa niż u dorosłych ( $\geq 18$  lat), którym podawano dawkę 100 mg dwa razy na dobę. W zalecanej dawce  $C_{max}$  u dzieci ( $\geq 3$  miesiące do <12 lat) był wyższy niż u dorosłych, ale AUC była podobna do AUC u dorosłych. W przypadku dzieci w wieku powyżej 12 lat zalecana dawka może dawać podobne wartości  $C_{max}$  i AUC jak u dorosłych. Dane określające narażenie u małych dzieci (od 1 miesiąca do <6 lat) w zalecanej dawce są ograniczone (n=33).

### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane dotyczące osób w podeszłym wieku. Dane farmakokinetyczne są dostępne tylko dla 2 pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u osób z łagodnymi (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych dorosłych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby, dopasowanych pod względem wieku, wskaźnika masy ciała i płci. Wszystkie osoby otrzymały pojedynczą dawkę 100 mg larotrektylibu. Zwiększenie  $AUC_{0-inf}$  larotrektylibu obserwowano u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynoszące odpowiednio 1,3-, 2- i 3,2-krotność wartości obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowano nieznaczny wzrost  $C_{max}$  wynoszący odpowiednio 1,1-, 1,1- i 1,5-krotność.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Badanie farmakokinetyki przeprowadzono u osób ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy oraz u zdrowych dorosłych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek, dopasowanych pod względem wieku, wskaźnika masy ciała i płci. Wszystkie osoby otrzymały pojedynczą dawkę 100 mg larotrektylibu. U osób z zaburzeniami czynności nerek zaobserwowano zwiększenie  $C_{max}$  i  $AUC_{0-inf}$  larotrektylibu wynoszące odpowiednio 1,25-krotność i 1,46-krotność w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

### *Inne specjalne populacje*

Nie wydaje się, aby płeć miała wpływ na farmakokinetykę larotrektylibu w klinicznie istotnym stopniu. Nie było wystarczająco dużo danych do zbadania potencjalnego wpływu rasy na ekspozycję ogólnoustrojową na larotrektylib.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność ogólnoustrojowa

Toksyczność ogólnoustrojową oceniano w badaniach z dobowym podawaniem doustnym szczurom i małpom przez okres do 3 miesięcy. Zmiany skórne wymagające zmniejszenia dawki były obserwowane tylko u szczurów i były głównie odpowiedzialne za śmiertelność i chorobowość. Zmian skórnych nie obserwowano u małp.

Objawy kliniczne toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagały zmniejszenia dawki u małp. U szczurów ostrą toksyczność (STD10) obserwowano w przypadku dawek odpowiadających od 1- do 2-krotności AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. U małp nie obserwowano istotnej toksyczności ogólnoustrojowej w przypadku dawek odpowiadających do >10-krotności AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

## Działanie embriotoksyczne / działanie teratogenne

Larotrektylib nie wykazywał działania teratogennego ani embriotoksycznego w przypadku codziennego podawania w okresie organogenezy ciężarnym szczurom i królikom przy dawkach toksycznych dla matki, tzn. odpowiadających 32-krotności (szczury) i 16-krotności (króliki) AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Larotrektylib przenika przez łożysko u obu gatunków.

## Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań wpływu larotrektylibu na płodność. W 3-miesięcznych badaniach toksyczności larotrektylib nie miał wpływu na obraz histologiczny męskich narządów rozrodczych u szczurów i małą po najwyższych badanych dawkach odpowiadających około 7-krotności (samce szczurów) i 10-krotności (samce mała) AUC u ludzi po zalecanej dawce klinicznej. Ponadto larotrektylib nie miał wpływu na spermatogenezę u szczurów.

W 1-miesięcznym badaniu dawki wielokrotnej u szczurów obserwowano mniejszą liczbę ciałek żółtych, większą częstość występowania okresu bezruchowego i mniejszą masę macicy z atrofią macicy. Efekty te były odwracalne. W 3-miesięcznych badaniach toksyczności u szczurów i małą nie zaobserwowano wpływu na żeńskie narządy rozrodcze po dawkach odpowiadających około 3-krotności (samice szczurów) i 17-krotności (samice mała) AUC u ludzi po zalecanej dawce klinicznej.

Larotrektylib podawano młodocianym szczurom od 7 do 70 dnia po porodzie (PND). Śmiertelność przed odstawieniem od piersi (przed PND 21) obserwowano na wysokim poziomie dawki odpowiadającym 2,5-4-krotności AUC w zalecanej dawce. Wpływ na proces wzrostu i działania ze strony układu nerwowego obserwowano po dawce 0,5-4 razy większej niż AUC po zalecanej dawce. Przyrost masy ciała zmniejszył się u młodych samców i samic w okresie karmienia piersią, z obserwowanym u samic wzrostem pod koniec ekspozycji i w okresie po zakończeniu karmienia, podczas gdy u samców obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała także po zakończeniu karmienia piersią bez poprawy.

Opóźniony wzrost u samców był związany z opóźnionym dojrzewaniem. Działanie ze strony układu nerwowego (tj. zmieniona funkcjonalność kończyn tylnych i prawdopodobnie wzrost zamknięcia powieki) wykazały częściową poprawę. Po dużej dawce odnotowano również spadek częstości występowania ciąży pomimo prawidłowego krycia.

## Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości larotrektylibu.

Larotrektylib nie był mutagenny w testach rewersji mutacji na bakteriach (Ames'a) i w testach *in vitro* mutagenezy u ssaków. Larotrektylib uzyskał negatywny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* na myszach po maksymalnej tolerowanej dawce 500 mg/kg.

## Farmakologia bezpieczeństwa

Farmakologia bezpieczeństwa larotrektylibu była oceniana w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo*, oceniających wpływ na układ krążenia, OUN, układ oddechowy i pokarmowy u różnych gatunków. Larotrektylib nie wykazywał niepożądanego wpływu na parametry hemodynamiczne i odstępów w EKG u ocenianych telemetrycznie małą przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 6-krotności ekspozycji terapeutycznej u ludzi. Larotrektylib nie powodował zmian neurobehawioralnych u dorosłych zwierząt (szczurów, myszy, małą cynomolgus) przy ekspozycjach ( $C_{max}$ ) wynoszących co najmniej 7-krotność ekspozycji u ludzi. Larotrektylib nie miał wpływu na czynność oddechową u szczurów przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) wynoszącej co najmniej 8-krotność ekspozycji terapeutycznej u ludzi. U szczurów larotrektylib przyspieszał pasaż jelitowy i zwiększał wydzielanie żołądkowe i kwaśność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Kapsułka

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

#### Tusz drukarski

Szelak

Lak aluminiowy indygoarminy (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glikol propylenowy (E 1520)

Dimetikon

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z wieczkiem zabezpieczającym przed dostępem dzieci wykonanym z polipropylenu (PP) z polietylenową (PE) warstwą uszczelnianą na gorąco.

Każde opakowanie zawiera butelkę z 56 kapsułkami twardymi.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera siarczan larotrektynybu odpowiadający 20 mg larotrektynybu

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 295 mg sacharozy, 22 mg sorbitolu, 1,2 mg glikolu propylenowego i 0,2 mg metylu parahydroksybenzoesu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty roztwór o zabarwieniu żółtym do pomarańczowego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VITRAKVI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK*)

- są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz
- nie mają zadowalających opcji leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym VITRAKVI powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w podawaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbce guza zwalidowanym testem.

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Zalecana dawka larotrektynybu u dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m<sup>2</sup> larotrektylibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

### *Pominięta dawka*

W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek o tej samej porze w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pacjenci powinni przyjąć następną dawkę o następnej zaplanowanej porze. Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu dawki, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w celu uzupełnienia zwymiotowanej dawki.

### *Modyfikacja dawki*

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 2 kontynuowanie dawkowania może być właściwe, ale zalecane jest ściśle monitorowanie, aby nie doszło do pogorszenia toksyczności. U pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT stopnia 2 należy wykonywać seryjnie badania laboratoryjne co 1-2 tygodnie po zaobserwowaniu toksyczności stopnia 2 do czasu jej ustąpienia w celu ustalenia, czy wymagane jest przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki.

W przypadku działań niepożądanych stopnia 3 lub 4:

- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego VITRAKVI do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub poprawy do wartości początkowej lub stopnia 1. Jeśli działanie niepożądane ustąpi w ciągu 4 tygodni, wznowić podawanie produktu leczniczego z jednoczesną modyfikacją dawki.
- Przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego VITRAKVI, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni.

Tabela 1 zawiera zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego VITRAKVI w przypadku działań niepożądanych.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego VITRAKVI w przypadku działań niepożądanych**

<b>Modyfikacja dawki</b>	<b>Dorośli oraz dzieci i młodzież o powierzchni ciała wynoszącej co najmniej 1,0 m<sup>2</sup></b>	<b>Dzieci i młodzież o powierzchni ciała mniejszej niż 1,0 m<sup>2</sup></b>
<b>Pierwsza</b>	75 mg dwa razy na dobę	75 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę
<b>Druga</b>	50 mg dwa razy na dobę	50 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę
<b>Trzecia</b>	100 mg raz na dobę	25 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dzieci i młodzież przyjmujący dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę powinni pozostać przy tej dawce nawet jeśli w trakcie leczenia powierzchnia ciała przekroczy 1,0 m<sup>2</sup>. W przypadku trzeciej modyfikacji dawki maksymalna dawka powinna wynosić 25 mg dwa razy na dobę.

Podawanie produktu leczniczego VITRAKVI należy przerwać na stałe u pacjentów, którzy nie tolerują produktu leczniczego VITRAKVI po trzech modyfikacjach dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).



#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zmniejszyć dawkę początkową produktu leczniczego VITRAKVI o 50% u pacjentów z umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) dostosowanie dawki nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

#### *Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4*

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego VITRAKVI o 50%. Po upływie 3 do 5 okresów półtrwania od przerwania stosowania inhibitora należy ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego VITRAKVI w dawce przyjmowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy VITRAKVI jest przeznaczony do podawania doustnego.

Produkt leczniczy VITRAKVI jest dostępny w postaci kapsułki lub roztworu doustnego z równoważną dostępnością biologiczną po podaniu doustnym i można je stosować zamiennie.

Roztwór doustny należy podawać doustnie przy użyciu 1 ml lub 5 ml strzykawki doustnej lub dojelitowo przez sondę nosowo-żołądkową.

- W przypadku dawek poniżej 1 ml należy stosować strzykawkę doustną o pojemności 1 ml. Obliczoną objętość dawki należy zaokrąglić do najbliższego 0,1 ml.
- W przypadku dawek 1 ml i większych należy stosować strzykawkę doustną o pojemności 5 ml. Objętość dawki należy obliczyć z dokładnością do 0,2 ml.
- Jeśli produkt leczniczy VITRAKVI jest podawany przez sondę nosowo-żołądkową, nie mieszać produktu leczniczego VITRAKVI z preparatami do żywienia. Zmieszanie mogłoby spowodować zablokowanie sondy.
- Instrukcja stosowania strzykawek doustnych i probówek do karmienia znajdują się w sekcji 6.6.

Roztwór doustny można podawać z posiłkiem lub bez posiłku, ale nie należy przyjmować go z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Skuteczność w różnych typach nowotworów

Korzyści ze stosowania VITRAKVI ustalono w badaniach z pojedynczym ramieniem obejmujących małą próbę pacjentów, u których guzy wykazują fuzje genu NTRK. Korzystny wpływ VITRAKVI wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie typów nowotworów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych (patrz punkt 5.1). Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia).

### Zaburzenia neurologiczne

U pacjentów otrzymujących larotrektynid zgłaszano występowanie zaburzeń neurologicznych, w tym zawrotów głowy, zaburzeń chodu i parestezji (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zaburzenia neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy rozważyć wstrzymanie, zmniejszenie lub przerwanie podawania dawki produktu leczniczego VITRAKVI, w zależności od nasilenia i utrzymywania się tych objawów (patrz punkt 4.2).

### Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentów otrzymujących larotrektynid zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (patrz punkt 4.8). Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT występowała w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przed pierwszą dawką i co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia, należy monitorować czynność wątroby, łącznie z badaniami aktywności AlAT i AspAT. Badania powinny być wykonywane częściej u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Wstrzymać lub na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego VITRAKVI w zależności od nasilenia. W przypadku wstrzymania, dawka produktu leczniczego VITRAKVI powinna być zmodyfikowana po ponownym rozpoczęciu jego stosowania (patrz punkt 4.2).

### Stosowanie z induktorami CYP3A4 / P-gp

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 / P-gp z produktem VITRAKVI ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji (patrz punkt 4.5).

### Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, w trakcie przyjmowania VITRAKVI i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Mężczyznom w wieku rozrodczym, będącym w związku z partnerką w wieku rozrodczym nie będącą w ciąży, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji, w trakcie przyjmowania VITRAKVI i przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

### Ważne informacje o niektórych składnikach

Sacharoza: pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sorbitol: pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Glikol propylenowy: jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

Parahydroksybenzoesan: może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Oddziaływanie innych leków na larotrekty nib

#### *Oddziaływanie inhibitorów CYP3A, P-gp i BCRP na larotrekty nib*

Larotrekty nib jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A, P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI z silnymi inhibitorami CYP3A, inhibitorami P-gp i BCRP (np. atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, troleandomycyną, worykonazolem lub grejpfrutem) może zwiększać stężenie larotrekty nibu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp i BCRP) 200 mg raz na dobę przez 7 dni zwiększało  $C_{max}$  i AUC larotrekty nibu odpowiednio 2,8-krotnie i 4,3-krotnie.

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z pojedynczą dawką 600 mg ryfampicyny (P-gp i inhibitorem BCRP) zwiększało  $C_{max}$  i AUC larotrekty nibu odpowiednio 1,8-krotnie i 1,7-krotnie.

#### *Oddziaływanie induktorów CYP3A i P-gp na larotrekty nib*

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (np. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, ryfabutiną, ryfampicyną lub zielem dziurawca zwyczajnego) może zmniejszać stężenie larotrekty nibu w osoczu i należy tego unikać (patrz punkt 4.4).

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A i P-gp) 600 mg dwa razy na dobę przez 11 dni zmniejszało  $C_{max}$  i AUC larotrekty nibu odpowiednio o 71% i 81%. Brak danych klinicznych dotyczących wpływu umiarkowanego induktora, ale spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na larotrekty nib.

### Oddziaływanie larotrekty nibu na inne leki

#### *Oddziaływanie larotrekty nibu na substraty CYP3A*

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego VITRAKVI (100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) zwiększało  $C_{max}$  i AUC podawanego doustnie midazolamu 1,7-krotnie w porównaniu z midazolamem podawanym w monoterapii, co wskazuje, że larotrekty nib jest słabym inhibitorem CYP3A.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu lub takrolimusu) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VITRAKVI. Jeśli jednoczesne stosowanie tych substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym jest wymagane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy VITRAKVI, może być konieczne zmniejszenie dawki substratów CYP3A ze względu na działania niepożądane.

#### *Oddziaływanie larotrekty nibu na substraty CYP2B6*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrekty nib indukuje CYP2B6. Jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami CYP2B6 (np. bupropionem, efawirenzem) może zmniejszać ich ekspozycję.

#### *Wpływ larotrekty nibu na inne substraty transportowe*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrekty nib jest inhibitorem OATP1B1. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania interakcji z substratami OATP1B1. Dlatego nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami OATP1B1 (np. walsartanem, statynami) może zwiększyć ich ekspozycję.

#### *Wpływ larotrektynybu na substraty enzymów regulowanych PXR*

Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb jest słabym induktorem enzymów regulowanych PXR (np. rodzina CYP2C i UGT). Jednoczesne podawanie larotrektynybu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinid, warfaryna, tolbutamid lub omeprazol) może zmniejszyć ekspozycję na te leki.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Obecnie nie wiadomo, czy larotrektynyb może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających układowo. Dlatego kobietom stosującym układowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody barierowej.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie mechanizmu działania nie można wykluczyć uszkodzenia płodu w przypadku podawania larotrektynybu kobiecie w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym VITRAKVI i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Ponieważ obecnie nie wiadomo, czy larotrektynyb może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić dodanie metody barierowej.

W przypadku mężczyzn w wieku rozrodczym, z niebędącymi w ciąży partnerkami w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym VITRAKVI i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania larotrektynybu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu VITRAKVI w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy larotrektynyb / metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków / niemowląt.

Podczas leczenia produktem VITRAKVI i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu larotrektynybu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

VITRAKVI ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów otrzymujących larotrektynyb zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia, głównie stopnia 1 i 2 w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. To może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w tym okresie. Pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą oni całkiem pewni, że terapia produktem leczniczym VITRAKVI nie ma na nich niekorzystnego wpływu (patrz punkt 4.4).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) VITRAKVI wymienionymi w kolejności ze zmniejszającą się częstością występowania były zwiększenie aktywności AlAT (32%), zmęczenie (30%), zaparcia (29%), zwiększenie aktywności AspAT (27%), zawroty głowy (26%), wymioty (23%), niedokrwistość (23%) i nudności (22%).

Większość działań niepożądanych była stopnia 1 lub 2. Stopień 4 był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak zmniejszenie liczby neutrofilów (1%), zwiększenie aktywności AlAT (1%) i zwiększenie aktywności AspAT ( $< 1\%$ ). Stopień 3 był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, parestezje, osłabienie mięśni, nudności, bóle mięśniowe, zaburzenia chodu, wymioty i zmniejszenie liczby leukocytów. Wszystkie zgłaszane działania niepożądane stopnia 3 występowały u mniej niż 5% pacjentów, z wyjątkiem niedokrwistości (8%).

Trwałe przerwanie stosowania produktu leczniczego VITRAKVI z powodu działań niepożądanych występujących w czasie leczenia, niezależnie od przypisania badanemu leкови, miało miejsce u 5% pacjentów (po jednym przypadku zwiększenia aktywności AlAT, zwiększenia aktywności AspAT, gruczolakoraka dróg żółciowych, zaburzeń chodu, perforacji jelit, żółtaczki, progresji nowotworu złośliwego, zmniejszenia liczby neutrofilów, niedrożności jelita cienkiego, ucisku rdzenia kręgowego i zakażenia wirusowego). Większość działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki wystąpiła w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania VITRAKVI oceniono u 196 pacjentów z nowotworami ze stwierdzoną fuzją TRK w jednym z trzech badań klinicznych będących w toku: Badania 1, 2 ("NAVIGATE") i 3 ("SCOUT"). Populacja w badaniu bezpieczeństwa stosowania obejmowała pacjentów z medianą wieku 37,5 lat (zakres: 0,1, 84), przy czym 37% stanowili pacjenci pediatryczni. Mediana czasu leczenia dla całej populacji do oceny bezpieczeństwa ( $n=196$ ) wynosiła 9,3 miesiąca (zakres: 0,10; 51,6).

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym VITRAKVI przedstawiono w tabeli 2 i tabeli 3.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (cała populacja do oceny bezpieczeństwa stosowania, n = 196)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Wszystkie stopnie	Stopień 3 i 4
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	
	Często		Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) <sup>a</sup>
	Niezbyt często		Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia chodu Parestezje	Zawroty głowy Parestezje
	Niezbyt często		Zaburzenia chodu
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności Zaparcia Wymioty	
	Często	Zaburzenia smaku <sup>b</sup>	
	Niezbyt często		Nudności Wymioty
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból mięśni	
	Często	Oslabienie mięśni	Ból mięśni Oslabienie mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Zmęczenie	
	Często		Zmęczenie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	
	Często	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>a</sup> Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <sup>a</sup> Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)

<sup>a</sup> odnotowano reakcje stopnia 4.

<sup>b</sup> Działanie niepożądane „zaburzenia smaku” obejmuje preferowane wyrażenia „dysgeuzja” i „zaburzenia smaku”.

**Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów pediatrycznych z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (n = 73); wszystkie stopnie**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niemowlęta i małe dzieci (n=29) <sup>a</sup>	Dzieci (n=30) <sup>b</sup>	Młodzież (n=14) <sup>c</sup>	Pacjenci pediatryczni (n=73)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często			Zawroty głowy	
	Często		Zawroty głowy Parestezje Zaburzenia chodu	Parestezje	Zawroty głowy Parestezje Zaburzenia chodu
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty
	Często		Zaburzenia smaku	Zaparcia	Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często		Ból mięśni Osłabienie mięśni	Ból mięśni Osłabienie mięśni	Ból mięśni Osłabienie mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Zmęczenie	Zmęczenie	Zmęczenie	Zmęczenie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
	Często		Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	

- <sup>a</sup> Niemowlęta / małe dzieci (od 28 dni do 23 miesięcy): odnotowano dwie reakcje zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia) 4 stopnia. Reakcje stopnia 3 obejmowały siedem przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia), trzy przypadki niedokrwistości, trzy przypadki zwiększenia masy ciała (nieprawidłowego przyrostu masy ciała) i po jednym przypadku zwiększenia aktywności AlAT oraz wymiotów.
- <sup>b</sup> Dzieci (od 2 do 11 lat): nie zgłoszono reakcji stopnia 4. Zgłoszono 3 przypadki 3. stopnia zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia), i po jednym przypadku parestezji oraz bólów mięśniowych.
- <sup>c</sup> Młodzież (od 12 do <18 lat): nie odnotowano reakcji stopnia 3 i 4.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia neurologiczne*

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zaburzeniami neurologicznymi najwyższego stopnia były reakcje stopnia 3, obserwowane u pięciu (3%) pacjentów i obejmujące zawroty głowy (dwóch pacjentów, 1%), parestezje (dwóch pacjentów, 1%) i zaburzenia chodu (jeden pacjent, <1%). Łączna częstość występowania wynosiła 26% dla zawrotów głowy, 8% dla parestezji i 4% dla zaburzeń chodu. Zaburzenia neurologiczne prowadzące do modyfikacji dawki obejmowały zawroty głowy (2%), parestezje (1%) i zaburzenia chodu (<1%). U jednego pacjenta na stałe przerwano leczenie ze względu na zaburzenia chodu stopnia 3. We wszystkich przypadkach z wyjątkiem jednego pacjenta z udokumentowaną aktywnością przeciwnowotworową, którzy wymagali zmniejszenia dawki, mogli kontynuować dawkowanie przy mniejszej dawce i (lub) schemacie (patrz punkt 4.4).

### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz*

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zwiększeniem aktywności aminotransferaz najwyższego stopnia było zwiększenie aktywności AlAT stopnia 4 u 2 pacjentów (1%) i zwiększenie aktywności AspAT u 1 pacjenta (<1%). Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3 u odpowiednio 4 (2%) i 2 (1%) pacjentów. Większość przypadków zwiększenia stopnia 3 była przemijająca, występowała w pierwszym lub drugim miesiącu leczenia i ustępowała do stopnia 1 w miesiącach 3-4. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 2 obserwowano u odpowiednio u 10 (5%) i 8 (4%) pacjentów, a zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 1 obserwowano odpowiednio u 47 (24%) i 41 (21%) pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT prowadzące do modyfikacji dawki występowały odpowiednio u 10 (5%) pacjentów i 8 (4%) pacjentów (patrz punkt 4.4). Żaden z pacjentów trwale nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności AlAT i AspAT stopnia 3-4.

## Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Spośród 196 pacjentów leczonych produktem leczniczym VITRAKVI 73 (37%) pacjentów było w wieku od 28 dni do 18 lat. Spośród tych 73 pacjentów 40% było w wieku 28 dni do <2 lat (n=29), 41% było w wieku 2 lat do <12 lat (n=30), a 19% było w wieku 12 lat do <18 lat (n=14). Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (<18 lat) był spójny w zakresie rodzajów zgłaszanych działań niepożądanych z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Większość działań niepożądanych była o nasileniu w stopniu 1 lub 2 (patrz tabela 3) i ustąpiła bez konieczności modyfikacji dawki lub przerwania stosowania produktu leczniczego VITRAKVI. Takie działania niepożądane jak wymioty (38% wobec 15% u dorosłych), zmniejszenie liczby leukocytów (16% wobec 11% u dorosłych), zmniejszenie liczby neutrofilów (27% wobec 7% u dorosłych) i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (12% wobec 4% u dorosłych) występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Spośród 196 pacjentów w całej populacji do oceny bezpieczeństwa, którzy otrzymywali produkt leczniczy VITRAKVI, 35 pacjentów (18%) było w wieku 65 lat lub starszych, a 10 pacjentów (5%) było w wieku 75 lat lub starszych. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) jest spójny z profilem obserwowanym u młodszych pacjentów. Działanie niepożądane w postaci zaburzenia chodu (11% wobec 5% u wszystkich dorosłych) występowało częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.



## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przedawkowaniem VITRAKVI jest ograniczone. Objawy przedawkowania nie zostały ustalone. W przypadku przedawkowania lekarze powinni stosować ogólne środki wspomagające i leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej  
Kod ATC: L01XE53

#### Mechanizm działania

Larotrektytib jest kompetycyjnym dla adenozyjno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W szerokim panelu testów przy użyciu oczyszczonych enzymów larotrektytib hamował TRKA, TRKB i TRKC przy wartościach  $IC_{50}$  w zakresie 5-11 nM. Jedyna inna aktywność kinazy wystąpiła przy 100-krotnie wyższych stężeniach. W modelach nowotworów *in vitro* i *in vivo* larotrektytib wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delekcji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.

Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.

Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L.

Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK. Zmierzony wpływ różnych jednoczesnych zmian genomicznych na skuteczność larotrektytibu przedstawiono poniżej (patrz skuteczność kliniczna).

## Działanie farmakodynamiczne

### *Elektrofizjologia serca*

U 36 zdrowych dorosłych osób otrzymanie pojedynczych dawek produktu leczniczego VITRAKVI w zakresie od 100 mg do 900 mg nie wydłużało odstępu QT w jakimkolwiek klinicznie istotnym stopniu.

Dawka 200 mg odpowiada szczytowej ekspozycji ( $C_{max}$ ) podobnej do obserwowanej dla larotrektylibu w dawce 100 mg dwa razy na dobę (BID) w stanie stacjonarnym. W przypadku dawkowania VITRAKVI obserwowano skrócenie QTcF, z maksymalnym średnim efektem obserwowanym między 3 a 24 godziną po  $C_{max}$ , ze zmniejszeniem średniej geometrycznej QTcF od wartości wyjściowej o -13,2 msec (zakres -10 do -15,6 msec). Znaczenie kliniczne tego znaleziska nie zostało ustalone.

## Skuteczność kliniczna

### *Przegląd badań*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego VITRAKVI badano w trzech wielośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badaniach klinicznych u dorosłych i pediatrycznych pacjentów z nowotworem złośliwym (tabela 4). Badania są nadal w toku.

W badaniu 1 i badaniu 3 („SCOUT”) mogli wziąć udział pacjenci z udokumentowaną fuzją genu NTRK lub bez niej. U pacjentów włączonych do badania 2 („NAVIGATE”) musiał występować nowotwór ze stwierdzoną fuzją TRK. Pierwotna, zbiorcza analiza skuteczności obejmowała 164 pacjentów z nowotworem z fuzją TRK, włączonych do tych trzech badań, u których występowała mierzalna choroba oceniana według kryteriów RECIST v1.1, pierwotny guz inny niż OUN oraz którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę larotrektylibu od lipca 2019 r. Wymagane było, aby pacjenci ci otrzymali uprzednio standardowe leczenie odpowiednie dla rodzaju ich nowotworu oraz stadium choroby lub w opinii badacza musieliby zostać poddani radykalnej operacji (takiej jak amputacja kończyny, resekcja twarzy lub zabieg powodujący porażenie) lub mało prawdopodobne było, że będą tolerować lub odniosą klinicznie znaczącą korzyść z dostępnych standardowych terapii w zaawansowanym stadium choroby.

Głównymi parametrami skuteczności były całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response, DOR*) zgodnie z ustaleniem przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję (ang. *blinded independent review committee, BIRC*).

Ponadto 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN i mierzalną chorobą w punkcie początkowym leczono w badaniu 2 („NAVIGATE”) i badaniu 3 („SCOUT”). Wszyscy pacjenci z pierwotnymi guzami OUN otrzymywali uprzednie leczenie przeciwnowotworowe (operacja, radioterapia i (lub) uprzednie leczenie systemowe). Odpowiedź nowotworów na leczenie była oceniana przez badacza za pomocą kryteriów RANO lub RECIST v1.1.

Identyfikacja fuzji genu NTRK polegała na molekularnych metodach testowych: sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing, NGS*) zastosowanej u 166 pacjentów, łańcuchowej reakcji polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR*) zastosowanej u 9 pacjentów, hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization, FISH*) użytej u 12 pacjentów oraz Nanostring zastosowanej u 1 pacjenta, rutynowo przeprowadzanych w certyfikowanych laboratoriach.

**Tabela 4: Badania kliniczne składające się na analizę skuteczności w nowotworach litych i pierwotnych guzach OUN**

Nazwa, metodyka badania i populacja pacjentów	Dawka i postać	Rodzaje guzów włączonych do analizy skuteczności	n
<p><b>Badanie 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy I, otwarte badanie eskalacji dawki i rozszerzenia; faza rozszerzenia wymagała występowania guzów z fuzją genu NTRK</li> <li>Dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat) z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK</li> </ul>	Dawki do 200 mg raz lub dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Tarczycza (n=4) Gruzoł ślinowy (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Mięsak tkanek miękkich (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b, c</sup> Nieznany guz pierwotny (n=1)	13
<p><b>Badanie 2 „NAVIGATE”</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy II, międzynarodowe, otwarte badanie nowotworów metodą „koszykową”</li> <li>Dorośli i pediatryczni pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK</li> </ul>	100 mg dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Tarczycza (n=23) <sup>b</sup> Gruzoł ślinowy (n=18) Mięsak tkanek miękkich (n=16) NSCLC (n=11) <sup>b, c</sup> Jelito grube (n=8) Pierwotny OUN (n=7) Czerniak (n=6) Gruzoł piersiowy, niesekrecyjny (n=3) Gruzoł piersiowy, sekrecyjny (n=2) GIST (n=2) <sup>a</sup> Drogi żółciowe (n=2) Trzustka (n=2) SCLC (n=1) <sup>b, d</sup> Wyrostek robaczkowy (n=1) Mięsak kości (n=1) Wątroba <sup>e</sup> (n=1) Gruzoł krokowy (n=1)	105
<p><b>Badanie 3 „SCOUT”</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fazy I/II, międzynarodowe, otwarte badanie eskalacji dawki i rozszerzenia; kohorta rozszerzenia fazy II wymagała występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego</li> <li>Pacjenci pediatryczni w wieku od <math>\geq 1</math> miesiąca do 21 lat z zaawansowanym nowotworem lub z pierwotnymi guzami OUN</li> </ul>	Dawki do 100 mg/m <sup>2</sup> dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml)	Włókniakomięsak typu niemowlęcego (n=32) Mięsak tkanek miękkich (n=18) Pierwotny OUN (n=17) Mięsak kości (n=1) Wrodzony nerczak mezoblastyczny (n=1) Czerniak (n=1)	70
Łączna liczba pacjentów (n)*			188

\* obejmuje 164 pacjentów z oceną odpowiedzi nowotworu na leczenie przez IRC i 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN (w tym gwiaźdzakiem, glejakiem wielopostaciowym, glejakiem, guzami glioneuronalnymi, guzami neuronalnymi i mieszanymi neuronalno-glejujowymi oraz prymitywnym guzem neuroektodermalnym) z oceną odpowiedzi guza na leczenie przez badacza

<sup>a</sup> GIST = nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego

<sup>b</sup> przerzuty do mózgu obserwowane u 6 pacjentów z NSCLC, 4 z rakiem tarczycy, 2 z czerniakiem, 1 z SCLC i u 1 pacjenta z rakiem gruczołu piersiowego (niesekrecyjnym)

<sup>c</sup> NSCLC = niedrobnokomórkowy rak płuca

<sup>d</sup> SCLC = drobnokomórkowy rak płuca

<sup>e</sup> rak wątrobowokomórkowy

Charakterystyka początkowa w analizie zbiorczej obejmującej 164 pacjentów z guzami litymi z fuzją genu NTRK była następująca: mediana wieku 42 lata (zakres 0,1-84 lata); 34% w wieku <18 lat i 66% w wieku ≥18 lat; 77% rasy białej i 49% mężczyzn oraz stan sprawności według ECOG PS 0-1 (86%), 2 (12%) lub 3 (2%). Dziewięćdziesiąt cztery procent pacjentów otrzymało uprzednio leczenie nowotworu, zdefiniowane jako operacja, radioterapia lub terapia systemowa. Spośród nich 77% otrzymało uprzednio leczenie systemowe, mediana uprzednich schematów terapii systemowej wynosiła 1. Dwadzieścia dwa procent wszystkich pacjentów nie otrzymało uprzednio leczenia systemowego.

Wśród wspomnianych 164 pacjentów najczęstszymi rodzajami nowotworów były mięsak tkanek miękkich (22%), włókniakomięsak typu niemowlęcego (20%), nowotwór tarczycy (16%), guz gruczołu ślinowego (13%) i nowotwór płuca (8%).

Charakterystyka początkowa 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN z fuzją genu NTRK ocenionych przez badacza była następująca: mediana wieku 8 lat (zakres 1,3-79 lat); 20 pacjentów w wieku <18 lat i 4 pacjentów w wieku ≥18 lat, 19 pacjentów rasy białej i 11 mężczyzn oraz ECOG PS 0-1 (22 pacjentów) lub 2 (1 pacjent). Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio leczenie nowotworu definiowane jako operacja, radioterapia lub leczenie systemowe. Mediana otrzymanych uprzednio schematów terapii systemowej wynosiła 1.

#### *Wyniki dotyczące skuteczności*

Zbiorcze wyniki dotyczące skuteczności w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi i czasu do pierwszej odpowiedzi, w pierwotnie badanej populacji (n = 164) oraz po dodaniu post-hoc pierwotnych guzów OUN (n = 24), w wyniku czego uzyskano populację zbiorczą (n = 188), zostały przedstawione w tabeli 5 i tabeli 6.

**Tabela 5: Zbiorcze wyniki dotyczące skuteczności dla guzów litych, włączając i wyłączając pierwotne guzy OUN**

<b>Parametr skuteczności</b>	<b>Analiza danych dla guzów litych z wyłączeniem pierwotnych guzów OUN (n=164)<sup>a</sup></b>	<b>Analiza danych dla guzów litych uwzględniająca pierwotne guzy OUN (n=188)<sup>a, b</sup></b>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) % (n)</b> [95% CI]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Odpowiedź całkowita (CR)	19% (31)	18% (33)
Patologiczna odpowiedź całkowita <sup>c</sup>	5% (8)	4% (8)
Odpowiedź częściowa (PR)	49% (80)	44% (83) <sup>d</sup>
<b>Czas do pierwszej odpowiedzi (mediana, miesiące)</b> [zakres]	1,84 [0,92, 14,55]	1,84 [0,92, 14,55]
<b>Czas trwania odpowiedzi (mediana, miesiące)</b> [zakres]	NR [0,0+, 50,6+]	NR [0,0+, 50,6+]
% z czasem trwania ≥12 miesięcy	76%	74%
% z czasem trwania ≥24 miesięcy	67%	65%

NR: not reached = nieosiągnięte;

+ oznacza trwającą odpowiedź

<sup>a</sup> Niezależna analiza komisji wg. RECIST v1.1 dla guzów litych z wyjątkiem pierwotnych guzów OUN (164 pacjentów).

<sup>b</sup> Ocena badacza według kryteriów RANO lub RECIST v1.1 dla pierwotnych guzów OUN (24 pacjentów).

<sup>c</sup> Patologiczna CR to CR osiągnięta u pacjentów leczonych larotrektytibem, a następnie poddanych resekcji chirurgicznej bez żywych komórek nowotworowych i z ujemnymi marginesami według pooperacyjnej oceny patologii. Najlepsza odpowiedź przedoperacyjna u tych pacjentów została przeklasyfikowana na patologiczną CR po operacji wg RECIST v1.1.

<sup>d</sup> U dodatkowego 1% (2 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN) wystąpiły odpowiedzi częściowe, oczekuje się potwierdzenia.

**Tabela 6: Całkowity odsetek odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi według rodzaju guza**

Rodzaj guza	Pacjenci (n=188)	ORR		DOR		
		%	95% CI	miesiące		Zakres (miesiące)
				≥12	≥24	
Mięsak tkanek miękkich <sup>a</sup>	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0,0+, 50,6+
Włókniakomięsak typu niemowlęcego <sup>a</sup>	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1,6+, 28,6+
Tarczycyca <sup>a</sup>	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3,7+, 32,9
Pierwotny OUN <sup>b</sup>	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1,7+, 10,1+
Gruczoł ślinowy <sup>a</sup>	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1,9+, 44,7+
Płuco <sup>a</sup>	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3,7, 36,8+
Jelito grube <sup>a</sup>	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5,4+, 20,7+
Czerniak <sup>a</sup>	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1,9+, 23,2+
Gruczoł piersiowy <sup>a, c</sup>	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5,6+, 9,2+
Nowotwór zrębu przewodu pokarmowego <sup>a</sup>	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9,5, 31,1+
Mięsak kości <sup>a</sup>	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9,5
Rak dróg żółciowych <sup>a</sup>	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Trzustka <sup>a</sup>	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Wrodzony nerczak mezoblastyczny <sup>a</sup>	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20,8+
Nieznany guz pierwotny	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7,4
Wrostek robaczkowy <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA	NA
Wątroba	1	NE	NA	NA	NA	NA
Gruczoł krokowy	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR = czas trwania odpowiedzi

NA = nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi

NE = nieoznaczalne

NR = nie osiągnięto

PD = choroba postępująca

SD = stabilizacja choroby

+ oznacza trwającą odpowiedź

<sup>a</sup> niezależna analiza komisji wg. RECIST v1.1

<sup>b</sup> pacjentów z pierwotnym nowotworem OUN oceniano na podstawie oceny badacza za pomocą kryteriów RANO lub RECIST v1.1

<sup>c</sup> 3 pacjentów z niesekcyjnym (1 z odpowiedzią całkowitą, 1 z odpowiedzią częściową i 1 z postępującą chorobą) i 2 pacjentów z sekcyjnym rakiem gruczołu piersiowego (1 z odpowiedzią częściową i 1 ze stabilizacją choroby)

Ze względu na rzadkie występowanie nowotworu z fuzją TRK, pacjenci byli badani w wielu typach nowotworów z ograniczoną liczbą pacjentów w niektórych typach nowotworów, powodując niepewność oszacowania ORR na typ nowotworu. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym typie nowotworu.

W podgrupie dorosłych (n = 109) ORR wynosił 63%. W podgrupie pediatrycznej (n=55) ORR wynosił 91%.

U 165 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed leczeniem larotrekty nibem, ORR u 79 pacjentów, u których oprócz fuzji genu NTRK występowały inne zmiany genomiczne, wynosił 58%, a u 86 pacjentów bez innych zmian genomicznych ORR wynosił - 74%.

## Zestaw zbiorczych danych do analizy pierwotnej

Zestaw zbiorczych danych do analizy pierwotnej składał się ze 164 pacjentów i nie obejmował pierwotnych guzów OUN. Mediana trwania leczenia przed progresją choroby wynosił 14,7 miesiąca (zakres: 0,10 do 51,6 miesiąca) w oparciu o odcięcie w lipcu 2019 roku. Czterdzieści cztery procent pacjentów otrzymywało produkt leczniczy VITRAKVI przez 12 miesięcy lub dłużej, a 21% otrzymywało produkt leczniczy VITRAKVI przez 24 miesiące lub dłużej. Obserwacja trwała w momencie analizy.

W momencie analizy mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, szacowane 76% [95% CI: 67, 85] odpowiedzi trwało 12 miesięcy lub dłużej oraz 67% [95% CI: 55, 78] odpowiedzi trwało 24 miesiące lub dłużej. Rok po rozpoczęciu leczenia dziewięćdziesiąt procent (90%) [95% CI: 85, 95] leczonych pacjentów żyło, a 82% [95% CI: 75, 90] po dwóch latach, przy czym mediana całkowitego przeżycia jeszcze nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 33,4 miesiąca w momencie analizy, przy czym odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił 66% [95% CI: 58, 74] po 1 roku i 58% [95% CI: 48, 67] po 2 latach.

Mediana zmiany wielkości guza w zbiorczej analizie pierwotnej odpowiadała zmniejszeniu o 68%.

## Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN

W momencie odjęcia danych, spośród 24 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN zaobserwowano potwierdzoną odpowiedź u 5 pacjentów (21%), przy czym 2 z 24 pacjentów (8%) wykazało odpowiedź całkowitą, a 3 pacjentów (12,5%) odpowiedź częściową. U 2 dodatkowych pacjentów (8%) zaobserwowano jeszcze niepotwierdzoną odpowiedź częściową. U kolejnych 15 pacjentów (63%) zaobserwowano stabilizację choroby. Dwóch pacjentów (8%) miało postępującą chorobę. W momencie odjęcia danych czas leczenia wynosił od 1,2 do 21,4 miesiąca i leczenie było kontynuowane u 15 z 24 pacjentów, przy czym jeden z nich otrzymywał leczenie po progresji.

## Zatwierdzenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

U pacjentów z nowotworem, którym podawano produkt leczniczy VITRAKVI w postaci kapsułek, maksymalne stężenie larotrektynybu w osoczu ( $C_{max}$ ) osiągano po około 1 godzinie po podaniu dawki. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 3 godzin, a stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 8 dni z 1,6-krotną akumulacją ogólnoustrojową. Po zalecanej dawce 100 mg, przyjmowanej dwa razy na dobę, średnia arytmetyczna  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym ( $\pm$  odchylenie standardowe) i dobowe AUC u dorosłych wynosiły odpowiednio  $914 \pm 445$  ng/ml i  $5410 \pm 3813$  ng\*h/ml. Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie jest substratem ani OATP1B1 ani OATP1B3.

Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, że wpływa na klirens substratów tych CYP.

Badania *in vitro* wskazują, że larotrektynyb nie hamuje transporterów BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 i MATE2-K w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, że wpływa na klirens substratów tych transporterów.

## Wchłanianie

Produkt leczniczy VITRAKVI jest dostępny w postaci kapsułki i roztworu doustnego.

Średnia bezwzględna biodostępność larotrektylibu wynosiła 34% (zakres: 32% do 37%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg. U zdrowych dorosłych osób AUC larotrektylibu w postaci roztworu doustnego była podobna do kapsułki, przy  $C_{max}$  wyższym o 36% w przypadku roztworu doustnego.

$C_{max}$  larotrektylibu było mniejsze o około 35% i nie obserwowano wpływu na AUC u zdrowych osób, którym podano produkt leczniczy VITRAKVI po wysokokalorycznym posiłku o dużej zawartości tłuszczów w porównaniu do  $C_{max}$  i AUC po nocnym poszczeniu.

### *Oddziaływanie leków zwiększających pH w żołądku na larotrektylib*

Larotrektylib charakteryzuje się rozpuszczalnością zależną od pH. Badania *in vitro* wykazują, że w objętościach płynu typowych dla układu pokarmowego larotrektylib jest całkowicie rozpuszczalny w całym zakresie pH układu pokarmowego. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby leki modyfikujące pH miały wpływ na larotrektylib.

## Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji larotrektylibu u zdrowych dorosłych osób wynosiła 48 l po podaniu dożylnym mikroznacznika *iv.* w połączeniu z dawką doustną 100 mg. Wiązanie larotrektylibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło około 70% i było niezależne od stężenia leku. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił około 0,9.

## Metabolizm

W warunkach *in vitro* larotrektylib był metabolizowany głównie przez CYP3A4/5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg znakowanego radioizotopem larotrektylibu zdrowym dorosłym osobom głównymi krążącymi radioaktywnymi komponentami leku był larotrektylib w postaci niezmienionej (19%) i O-glukuronid powstały po utracie cząsteczki hydroksypirolidyno-mocznika (26%).

## Eliminacja

Okres półtrwania larotrektylibu w osoczu pacjentów z nowotworem, podawanego w dawce 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI dwa razy na dobę, wynosił około 3 godzin. Średni klirens (CL) larotrektylibu wynosił około 34 l/h po podaniu dożylnym mikroznacznika *iv.* w połączeniu z dawką doustną 100 mg produktu leczniczego VITRAKVI.

## Wydalenie

Po podaniu doustnym 100 mg znakowanego radioizotopem larotrektylibu zdrowym dorosłym osobom 58% podanej radioaktywności odzyskano w kale, a 39% odzyskano w moczu. W przypadku podania dawki mikroznacznika *iv.* w połączeniu z dawką doustną 100 mg larotrektylibu 35% podanej radioaktywności odzyskano w kale, a 53% odzyskano w moczu. Po podaniu dawki mikroznacznika *iv.* część wydalona w moczu jako lek w niezmienionej postaci wynosiła 29%, co wskazuje na bezpośrednie wydalanie nerkowe, odpowiadające za 29% klirensu całkowitego.

## Liniowość lub nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) larotrektylibu po jednej dawce u zdrowych dorosłych osób były proporcjonalne do dawki do 400 mg i nieznacznie większe niż proporcjonalne w przypadku dawek 600 do 900 mg.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja ( $C_{max}$  i AUC) u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 miesiąca do <3 miesięcy) przy zalecanej dawce  $100 \text{ mg/m}^2$  z dawką maksymalną wynoszącą 100 mg dwa razy na dobę była 3-krotnie wyższa niż u dorosłych ( $\geq 18$  lat), którym podawano dawkę 100 mg dwa razy na dobę. W zalecanej dawce  $C_{max}$  u dzieci ( $\geq 3$  miesiące do <12 lat) był wyższy niż u dorosłych, ale AUC była podobna do AUC u dorosłych. W przypadku dzieci w wieku powyżej 12 lat zalecana dawka może dawać podobne wartości  $C_{max}$  i AUC jak u dorosłych. Dane określające narażenie u małych dzieci (od 1 miesiąca do <6 lat) w zalecanej dawce są ograniczone (n=33).

### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane dotyczące osób w podeszłym wieku. Dane farmakokinetyczne są dostępne tylko dla 2 pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u osób z łagodnymi (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych dorosłych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby, dopasowanych pod względem wieku, wskaźnika masy ciała i płci. Wszystkie osoby otrzymały pojedynczą dawkę 100 mg larotrektylibu. Zwiększenie  $AUC_{0-inf}$  larotrektylibu obserwowano u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynoszące odpowiednio 1,3-, 2- i 3,2-krotność wartości obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowano nieznaczny wzrost  $C_{max}$  wynoszący odpowiednio 1,1-, 1,1- i 1,5-krotność.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Badanie farmakokinetyki przeprowadzono u osób ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy oraz u zdrowych dorosłych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek, dopasowanych pod względem wieku, wskaźnika masy ciała i płci. Wszystkie osoby otrzymały pojedynczą dawkę 100 mg larotrektylibu. U osób z zaburzeniami czynności nerek zaobserwowano zwiększenie  $C_{max}$  i  $AUC_{0-inf}$  larotrektylibu wynoszące odpowiednio 1,25-krotność i 1,46-krotność w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

### *Inne specjalne populacje*

Nie wydaje się, aby płeć miała wpływ na farmakokinetykę larotrektylibu w klinicznie istotnym stopniu. Nie było wystarczająco dużo danych do zbadania potencjalnego wpływu rasy na ekspozycję ogólnoustrojową na larotrektylib.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność ogólnoustrojowa

Toksyczność ogólnoustrojową oceniano w badaniach z dobowym podawaniem doustnym szczurom i małpom przez okres do 3 miesięcy. Zmiany skórne wymagające zmniejszenia dawki były obserwowane tylko u szczurów i były głównie odpowiedzialne za śmiertelność i chorobowość. Zmian skórnych nie obserwowano u małp.

Objawy kliniczne toksyczności żołądkowo-jelitowej wymagały zmniejszenia dawki u małp. U szczurów ostrą toksyczność (STD10) obserwowano w przypadku dawek odpowiadających od 1- do 2-krotności AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. U małp nie obserwowano istotnej toksyczności ogólnoustrojowej w przypadku dawek odpowiadających do >10-krotności AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.



## Działanie embriotoksyczne / działanie teratogenne

Larotrektylib nie wykazywał działania teratogennego ani embriotoksycznego w przypadku codziennego podawania w okresie organogenezy ciężarnym szczurom i królikom przy dawkach toksycznych dla matki, tzn. odpowiadających 32-krotności (szczury) i 16-krotności (króliki) AUC u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Larotrektylib przenika przez łożysko u obu gatunków.

## Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań wpływu larotrektylibu na płodność. W 3-miesięcznych badaniach toksyczności larotrektylib nie miał wpływu na obraz histologiczny męskich narządów rozrodczych u szczurów i małp po najwyższych badanych dawkach odpowiadających około 7-krotności (samce szczurów) i 10-krotności (samce małp) AUC u ludzi po zalecanej dawce klinicznej. Ponadto larotrektylib nie miał wpływu na spermatogenezę u szczurów.

W 1-miesięcznym badaniu dawki wielokrotnej u szczurów obserwowano mniejszą liczbę ciałek żółtych, większą częstość występowania okresu bezruchowego i mniejszą masę macicy z atrofią macicy. Efekty te były odwracalne. W 3-miesięcznych badaniach toksyczności u szczurów i małp nie zaobserwowano wpływu na żeńskie narządy rozrodcze po dawkach odpowiadających około 3-krotności (samice szczurów) i 17-krotności (samice małp) AUC u ludzi po zalecanej dawce klinicznej.

Larotrektylib podawano młodocianym szczurom od 7 do 70 dnia po porodzie (PND). Śmiertelność przed odstawieniem od piersi (przed PND 21) obserwowano na wysokim poziomie dawki odpowiadającym 2,5-4-krotności AUC w zalecanej dawce. Wpływ na proces wzrostu i działania ze strony układu nerwowego obserwowano po dawce 0,5-4 razy większej niż AUC po zalecanej dawce. Przyrost masy ciała zmniejszył się u młodych samców i samic w okresie karmienia piersią, z obserwowanym u samic wzrostem pod koniec ekspozycji i w okresie po zakończeniu karmienia, podczas gdy u samców obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała także po zakończeniu karmienia piersią bez poprawy. Opóźniony wzrost u samców był związany z opóźnionym dojrzewaniem. Działanie ze strony układu nerwowego (tj. zmieniona funkcjonalność kończyn tylnych i prawdopodobnie wzrost zamknięcia powieki) wykazały częściową poprawę. Po dużej dawce odnotowano również spadek częstości występowania ciąży pomimo prawidłowego krycia.

## Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości larotrektylibu.

Larotrektylib nie był mutageny w testach rewersji mutacji na bakteriach (Ames'a) i w testach *in vitro* mutagenezy u ssaków. Larotrektylib uzyskał negatywny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* na myszach po maksymalnej tolerowanej dawce 500 mg/kg.

## Farmakologia bezpieczeństwa

Farmakologia bezpieczeństwa larotrektylibu była oceniana w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo*, oceniających wpływ na układ krążenia, OUN, układ oddechowy i pokarmowy u różnych gatunków. Larotrektylib nie wykazywał niepożądanego wpływu na parametry hemodynamiczne i odstępy w EKG u ocenianych telemetrycznie małp przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) odpowiadającej około 6-krotności ekspozycji terapeutycznej u ludzi. Larotrektylib nie powodował zmian neurobehawioralnych u dorosłych zwierząt (szczurów, myszy, małp cynomolgus) przy ekspozycjach ( $C_{max}$ ) wynoszących co najmniej 7-krotność ekspozycji u ludzi. Larotrektylib nie miał wpływu na czynność oddechową u szczurów przy ekspozycji ( $C_{max}$ ) wynoszącej co najmniej 8-krotność ekspozycji terapeutycznej u ludzi. U szczurów larotrektylib przyspieszał pasaż jelitowy i zwiększał wydzielanie żołądkowe i kwaśność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda oczyszczona  
Sacharoza  
Hydroksypropylobetadeks  
Glicerol (E 422)  
Sorbitol (E 420)  
Sodu cytrynian (E 331)  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339)  
Kwas cytrynowy (E 330)  
Glikol propylenowy (E 1520)  
Potasu sorbinian (E 202)  
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Aromat cytrusowy  
Naturalny aromat

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 30 dni  
Przechowywać w lodówce (2°C-8°C)

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) z wieczkiem zabezpieczającym przed dostępem dzieci wykonanym z polipropylenu (PP) z polietylenową (PE).

Każde opakowanie zawiera butelkę ze 100 ml roztworu doustnego.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

#### Instrukcja użycia:

#### *Strzykawka doustna*

- Stosować odpowiednią strzykawkę doustną z oznaczeniem CE i adapterem do butelek (średnica 28 mm), jeśli ma to zastosowanie.
  - W przypadku objętości mniejszych niż 1 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 1 ml z podziałką 0,1 ml.
  - W przypadku objętości 1 ml i większych należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml z podziałką 0,2 ml.
- Otworzyć butelkę: nacisnąć wieczko butelki i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Włożyć adapter do szyjki butelki i upewnić się, że jest dobrze przymocowany.

- Wziąć strzykawkę doustną i upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty. Włożyć strzykawkę doustną do otworu adaptera. Odwrócić butelkę do góry dnem.
- Napełnić strzykawkę doustną niewielką ilością roztworu pociągając tłok w dół, następnie pociągnąć tłok do góry w celu usunięcia pęcherzyków.
- Pociągnąć tłok w dół do oznaczenia podziałki odpowiadającego przepisanej ilości w ml.
- Odwrócić butelkę we właściwym kierunku do góry i wyjąć strzykawkę doustną z adaptera.
- Powoli nacisnąć tłok, kierując płyn w kierunku wewnętrznej strony policzka, aby umożliwić połknięcie produktu leczniczego w naturalny sposób.
- Zamknąć butelkę oryginalnym wieczkiem (pozostawić adapter na miejscu).

#### *Sonda nosowo-żołądkowa*

- Użyć odpowiedniej sondy nosowo-żołądkowej do podawania pokarmów. Średnicę sondy nosowo-żołądkowej należy dobrać odpowiednio dla pacjenta. Typowa średnica i długość sondy oraz pochodne objętości podstawowe przedstawiono w tabeli 7.
- Karmienie powinno zostać zatrzymane, a sonda przepłukana co najmniej 10 ml wody. UWAGA: Patrz wyjątki dotyczące noworodków i pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi płynów w podpunkcie poniżej.
- Odpowiednia strzykawka powinna być użyta do podania VITRAKVI do sondy nosowo-żołądkowej. Sondę należy ponownie przepłukać co najmniej 10 ml wody, aby upewnić się, że VITRAKVI zostało dostarczone i wyczyścić sondę. Noworodki i dzieci z ograniczeniami dotyczącymi płynów mogą wymagać minimalnej objętości płukania od 0,5 do 1 ml lub udrożnienia powietrzem w celu dostarczenia VITRAKVI.
- Ponownie rozpocząć podawanie pokarmu.

**Tabela 7: Zalecane wymiary rurki dla poszczególnych grup wiekowych**

Pacjent	Średnica sondy dla standardowego pokarmu	Średnica sondy dla pokarmu o wysokiej gęstości	Długość sondy (cm)	Objętość sondy (ml)
Noworodki	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Dzieci	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Dorośli	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

## **E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu dalszego potwierdzenia niezależnej od histologii skuteczności larotrektynybu oraz w celu zbadania pierwotnych i wtórnych mechanizmów oporności, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zbiorczą analizę zwiększonej wielkości próby, w tym końcowy raport z badania LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 czerwiec 2024
W celu dalszego badania długoterminowej toksyczności i skutków larotrektynybu w rozwoju pacjentów pediatrycznych, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju neurologicznego, w tym funkcji poznawczych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić raport końcowy z badania LOXO-TRK-15003 (SCOUT) zawierający dane z 5-letniej obserwacji.)	31 marzec 2027
W celu dalszego potwierdzenia odpowiedniej dawki zalecanej u pacjentów pediatrycznych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zaktualizowany model farmakokinetyczny oparty na dodatkowym pobieraniu próbek PK u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat z badania LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 wrzesień 2021

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde  
larotrektytib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektytynu odpowiadający 25 mg larotrektytynu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 kapsułek **twardych**

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

**Połknąć w całości**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

VITRAKVI 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde  
larotrektylib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 25 mg larotrektylibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

**Polknąć w całości**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde  
larotrektylib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 100 mg larotrektylibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 kapsułek **twardych**

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

**Połknąć w całości**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

VITRAKVI 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde  
larotrektytib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera siarczan larotrektytibu odpowiadający 100 mg larotrektytibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

**Polknąć w całości**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny  
larotrektylib

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 20 mg larotrektylibu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sacharozę, E 420, E 1520, E 218. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 ml roztworu doustnego

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)  
**Zużyć w ciągu 30 dni od otwarcia.**

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**Przechowywać w lodówce.**  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

VITRAKVI 20 mg/ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny  
larotrektylib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu doustnego zawiera siarczan larotrektylibu odpowiadający 20 mg larotrektylibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera: sacharozę, E 420, E 1520, E 218. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 ml roztworu doustnego

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
**Zużyć w ciągu 30 dni od otwarcia.**

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Przechowywać w lodówce.**  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1385/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### VITRAKVI 25 mg kapsułki twarde VITRAKVI 100 mg kapsułki twarde Larotrekty nib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Niniejsza ulotka została opracowana przy założeniu, że czyta ją osoba stosująca ten lek. Jeśli lek przeznaczony jest do stosowania u dziecka, wszędzie gdzie w ulotce jest słowo „pacjent”, należy je rozumieć jako „dziecko”.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek VITRAKVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VITRAKVI
3. Jak przyjmować lek VITRAKVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VITRAKVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek VITRAKVI i w jakim celu się go stosuje**

##### **W jakim celu stosuje się lek VITRAKVI**

Lek VITRAKVI zawiera substancję czynną larotrekty nib.

Jest on stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci w leczeniu guzów litych (nowotworów) w różnych częściach ciała, które są spowodowane zmianą w genie NTRK (receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin).

VITRAKVI jest stosowany tylko wtedy, gdy:

- nowotwory te są w stadium zaawansowanym lub rozprzestrzeniły się na inne części ciała lub jeśli operacja usunięcia nowotworu może spowodować poważne powikłania **oraz**
- nie ma zadowalających możliwości leczenia.

Przed podaniem leku VITRAKVI pacjentowi lekarz wykona badanie w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje zmiana w genie NTRK.

##### **Jak działa lek VITRAKVI**

U pacjentów, u których nowotwór jest spowodowany zmienionym genem NTRK, zmiana genu powoduje, że organizm wytwarza nieprawidłowe białko zwane białkiem fuzyjnym TRK, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i nowotworu. Lek VITRAKVI hamuje białka fuzyjne TRK i może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu. Może również pomóc w zmniejszeniu nowotworu.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku VITRAKVI lub powodu jego przepisania pacjentowi należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VITRAKVI**

### **Kiedy nie przyjmować leku VITRAKVI**

- jeśli pacjent ma uczulenie na larotrekty nib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Badania i testy**

Lek VITRAKVI może zwiększać ilość enzymów wątrobowych AlAT i AspAT. Lekarz zleci wykonanie badań krwi przed leczeniem i w trakcie leczenia, aby sprawdzić aktywność AlAT i AspAT w celu oceny czynności wątroby pacjenta.

### **Lek VITRAKVI a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z faktu, że niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku VITRAKVI lub lek VITRAKVI może wpływać na działanie innych leków.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych o nazwie itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna
- lek stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, o nazwie ketokonazol
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV o nazwie atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, ryfabutyna, efawirenz
- lek stosowany w leczeniu depresji o nazwie nefazodon
- leki stosowane w leczeniu padaczki o nazwie fenytoina, karbamazepina, fenobarbital
- lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji o nazwie ziele dziurawca zwyczajnego
- lek stosowany w leczeniu gruźlicy o nazwie ryfampicyna
- lek stosowany w celu uśmierzania silnego bólu o nazwie alfentanyl
- leki stosowane w zapobieganiu odrzucenia narządu po przeszczepie narządu, o nazwie cyklosporyna, syrolimus, takrolimus
- lek stosowany w leczeniu nieprawidłowego rytmu pracy serca o nazwie chinidyna
- leki stosowane w leczeniu migreny o nazwie dihydroergotamina, ergotamina
- lek stosowany w leczeniu długotrwałego bólu o nazwie fentanyl
- lek stosowany w celu kontrolowania tików ruchowych lub werbalnych o nazwie pimozyd
- lek pomagający w rzuceniu palenia o nazwie bupropion
- leki zmniejszające poziom cukru we krwi, o nazwie repaglinid, tolbutamid
- lek, który zapobiega zakrzepom krwi o nazwie warfaryna
- lek stosowany w celu zmniejszenia ilości kwasu produkowanego w żołądku, o nazwie omeprazol
- lek stosowany w celu kontroli wysokiego ciśnienia krwi, o nazwie walsartan
- grupa leków stosowana w celu obniżenia stężenia cholesterolu, o nazwie statyny
- leki hormonalne stosowane w celu antykoncepcji, patrz punkt "Antykoncepcja - dla mężczyzn i kobiet" poniżej.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

### **Stosowanie leku VITRAKVI z jedzeniem i pić**

Nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego podczas przyjmowania leku VITRAKVI. Wynika to z faktu, że może to zwiększyć ilość leku VITRAKVI w organizmie pacjenta.



## **Ciąża i karmienie piersią**

### Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko powinna poradzić się lekarza, farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

W trakcie ciąży nie wolno przyjmować VITRAKVI, ponieważ nieznanym jest wpływ leku na nienarodzone dziecko.

### Karmienie piersią

Podczas przyjmowania tego leku i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki nie karmić piersią. Wynika to z faktu, że nie wiadomo czy VITRAKVI przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

## **Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz powinien wykonać u niej test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania VITRAKVI i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, jeżeli

- pacjentka może zajść w ciążę. Jeśli pacjentka stosuje hormonalne leki antykoncepcyjne, należy również stosować metodę barierową, taką jak prezerwatywa;
- kobieta, z którą pacjent współżyje może zajść w ciążę.

Należy zapytać lekarza o najlepszą metodę antykoncepcji dla danego pacjenta.

## **Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługa maszyn**

Lek VITRAKVI może powodować zawroty głowy lub zmęczenie. Jeśli pacjent to odczuje, nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

## **3. Jak przyjmować lek VITRAKVI**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Jaka ilość leku należy przyjmować**

#### **Dorośli (w wieku od 18 lat)**

- Zalecana dawka leku VITRAKVI to 100 mg (1 kapsułka 100 mg lub 4 kapsułki 25 mg), dwa razy na dobę.
- Lekarz zweryfikuje dawkę i w razie potrzeby ją zmieni.

#### **Dzieci i młodzież**

- Lekarz dziecka ustali właściwą dawkę dla dziecka w zależności od jego wzrostu i masy ciała.
- Maksymalna zalecana dawka to 100 mg (1 kapsułka 100 mg lub 4 kapsułki 25 mg), dwa razy na dobę.
- Lekarz dziecka zweryfikuje dawkę i w razie potrzeby ją zmieni.

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać kapsułek, dostępny jest roztwór doustny.

### **Sposób przyjmowania tego leku**

- Lek VITRAKVI można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego podczas przyjmowania tego leku.
- Kapsułki VITRAKVI połknąć w całości popijając szklanką wody. Nie otwierać, nie żuć ani nie zgniatać kapsułek, ponieważ ma ona bardzo gorzki smak.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku VITRAKVI**

Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki lub udać się bezpośrednio do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę.

### **Pominięcie przyjęcia leku VITRAKVI**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki lub jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu tego leku. Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

### **Przerwanie przyjmowania leku VITRAKVI**

Nie przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej rozmowy z lekarzem. Ważne jest przyjmowanie leku VITRAKVI przez okres zalecony przez lekarza.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować tego leku w sposób zalecony przez lekarza, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **niewzłocznie skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek z następujących **ciężkich działań niepożądanych**:

- zawroty głowy (bardzo często występujące działanie niepożądane, może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób), mrowienie, uczucie zdrętwienia lub uczucie pieczenia w rękach i stopach, trudności w normalnym chodzeniu (często występujące działanie niepożądane, może dotyczyć nawet 1 na 10 osób). Mogą to być objawy **chorób układu nerwowego**.

Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu lub zakończeniu leczenia.

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- pacjent może być błądy i czuć bicie serca, co może być objawami zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- objawy grypopodobne, w tym gorączka, co może być objawami zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenia i leukopenia)
- nudności lub wymioty
- zaparcia
- ból mięśni (mialgia)
- uczucie zmęczenia (osłabienie)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi
- zwiększenie masy ciała.

**Często** (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmiana smaku (zaburzenia smaku)
- osłabienie mięśni
- podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej w badaniach krwi (bardzo często u dzieci)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek VITRAKVI

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli pacjent zauważy uszkodzenie kapsułek.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek VITRAKVI

Substancją czynną leku jest larotrektylib.

Każda kapsułka VITRAKVI 25 mg zawiera 25 mg larotrektylibu (w postaci siarczanu).

Każda kapsułka VITRAKVI 100 mg zawiera 100 mg larotrektylibu (w postaci siarczanu).

Pozostałe składniki to:

#### Kapsułka:

- żelatyna
- tytanu dwutlenek (E 171)

#### Tusz drukarski:

- szelak
- lak aluminiowy indygo-karminy (E 132)
- tytanu dwutlenek (E 171)
- glikol propylenowy (E 1520)
- dimetikon

### Jak wygląda lek VITRAKVI i co zawiera opakowanie

- VITRAKVI 25 mg to biała, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, (18 mm długości x 6 mm szerokości), z niebieskim nadrukiem logo firmy, krzyż BAYER i „LARO 25 mg” na korpusie kapsułki
- VITRAKVI 100 mg to biała, nieprzezroczysta, twarda kapsułka żelatynowa, (22 mm długości x 7 mm szerokości), z niebieskim nadrukiem logo firmy, krzyż BAYER i „LARO 100 mg” na korpusie kapsułki

Każde opakowanie zawiera butelkę z tworzywa sztucznego zabezpieczoną przed dostępem dzieci z 56 twardymi kapsułkami żelatynowymi.

### Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

### Wytwórca

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 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-(0)297-28 06 66

**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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny

Larotrektylib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Niniejsza ulotka została opracowana przy założeniu, że czyta ją osoba stosująca ten lek. Jeśli lek przeznaczony jest do stosowania u dziecka, wszędzie gdzie w ulotce jest słowo „pacjent”, należy je rozumieć jako „dziecko”.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek VITRAKVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VITRAKVI
3. Jak przyjmować lek VITRAKVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VITRAKVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek VITRAKVI i w jakim celu się go stosuje**

##### **W jakim celu stosuje się lek VITRAKVI**

Lek VITRAKVI zawiera substancję czynną larotrektylib.

Jest on stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci w leczeniu guzów litych (nowotworów) w różnych częściach ciała, które są spowodowane zmianą w genie NTRK (receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)).

VITRAKVI jest stosowany tylko wtedy, gdy:

- nowotwory te są w stadium zaawansowanym lub rozprzestrzeniły się na inne części ciała lub jeśli operacja usunięcia nowotworu może spowodować poważne powikłania **oraz**
- nie ma zadowalających możliwości leczenia.

Przed podaniem leku VITRAKVI pacjentowi lekarz wykona badanie w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje zmiana w genie NTRK.

##### **Jak działa lek VITRAKVI**

U pacjentów, u których nowotwór jest spowodowany zmienionym genem NTRK, zmiana genu powoduje, że organizm wytwarza nieprawidłowe białko zwane białkiem fuzyjnym TRK, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i nowotworu. Lek VITRAKVI hamuje białka fuzyjne TRK i może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu. Może również pomóc w zmniejszeniu nowotworu.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku VITRAKVI lub powodu jego przepisania pacjentowi należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VITRAKVI**

### **Kiedy nie przyjmować leku VITRAKVI**

- jeśli pacjent ma uczulenie na larotrekty nib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Badania i testy**

Lek VITRAKVI może zwiększać ilość enzymów wątrobowych AlAT i AspAT. Lekarz zleci wykonanie badań krwi przed leczeniem i w trakcie leczenia, aby sprawdzić aktywność AlAT i AspAT w celu oceny czynności wątroby pacjenta.

### **Lek VITRAKVI a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z faktu, że niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku VITRAKVI lub lek VITRAKVI może wpływać na działanie innych leków.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych o nazwie itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna
- lek stosowany w leczeniu zespołu Cushinga, o nazwie ketokonazol
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV o nazwie atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, ryfabutyna, efawirenz
- lek stosowany w leczeniu depresji o nazwie nefazodon
- leki stosowane w leczeniu padaczki o nazwie fenytoina, karbamazepina, fenobarbital
- lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji o nazwie ziele dziurawca zwyczajnego
- lek stosowany w leczeniu gruźlicy o nazwie ryfampicyna
- lek stosowany w celu uśmierzania silnego bólu o nazwie alfentanyl
- leki stosowane w zapobieganiu odrzucenia narządu po przeszczepie narządu, o nazwie cyklosporyna, syrolimus, takrolimus
- lek stosowany w leczeniu nieprawidłowego rytmu pracy serca o nazwie chinidyna
- leki stosowane w leczeniu migreny, o nazwie dihydroergotamina, ergotamina
- lek stosowany w leczeniu długotrwałego bólu o nazwie fentanyl
- lek stosowany w celu kontrolowania tików ruchowych lub werbalnych o nazwie pimozyd
- lek pomagający w rzuceniu palenia o nazwie bupropion
- leki zmniejszające poziom cukru we krwi, o nazwie repaglinid, tolbutamid,
- lek, który zapobiega zakrzepom krwi o nazwie warfaryna
- lek stosowany w celu zmniejszenia ilości kwasu produkowanego w żołądku, o nazwie omeprazol
- lek stosowany w celu kontroli wysokiego ciśnienia krwi, o nazwie walsartan
- grupa leków stosowana w celu obniżenia stężenia cholesterolu, o nazwie statyny
- leki hormonalne stosowane w celu antykoncepcji, patrz punkt "Antykoncepcja - dla mężczyzn i kobiet" poniżej.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

### **Stosowanie leku VITRAKVI z jedzeniem i pićm**

Nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego podczas przyjmowania leku VITRAKVI. Wynika to z faktu, że może to zwiększyć ilość leku VITRAKVI w organizmie pacjenta.

## **Ciąża i karmienie piersią**

### Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko powinna poradzić się lekarza, farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

W trakcie ciąży nie wolno przyjmować VITRAKVI, ponieważ nieznanym jest wpływ leku na nienarodzone dziecko.

### Karmienie piersią

Podczas przyjmowania tego leku i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki nie należy karmić piersią. Wynika to z faktu, że nie wiadomo czy VITRAKVI przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

## **Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz powinien wykonać u niej test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania VITRAKVI i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, jeżeli

- pacjentka może zajść w ciążę. Jeśli pacjentka stosuje hormonalne leki antykoncepcyjne, należy również stosować metodę barierową, taką jak prezerwatywa.
- kobieta, z którą pacjent współżyje może zajść w ciążę.

Należy zapytać lekarza o najlepszą metodę antykoncepcji dla danego pacjenta.

## **Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwane maszyn**

Lek VITRAKVI może powodować zawroty głowy lub zmęczenie. Jeśli pacjent to odczuje, nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

## **Lek VITRAKVI zawiera:**

- **sacharozę**: jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- 22 mg **sorbitolu** w 1 ml. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta lub jego dziecka nietolerancję niektórych cukrów lub dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.
- mniej niż 1 mmol (lub 23 mg) **sodu** na 5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- 1,2 mg **glikolu propylenowego** w 1 ml. Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 4 tygodni należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.
- **parahydroksybenzoesan**: może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

## **3. Jak przyjmować lek VITRAKVI**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Jaką ilość leku należy przyjmować**

#### **Dorośli (w wieku od 18 lat)**

- Zalecana dawka leku VITRAKVI to 100 mg (5 ml), dwa razy na dobę.
- Lekarz zweryfikuje dawkę i w razie potrzeby ją zmieni.

#### **Dzieci i młodzież**

- Lekarz dziecka ustali właściwą dawkę dla dziecka w zależności od jego wzrostu i masy ciała.
- Maksymalna zalecana dawka to 100 mg (5 ml), dwa razy na dobę.
- Lekarz dziecka zweryfikuje dawkę i w razie potrzeby ją zmieni.



### **Sposób przyjmowania tego leku**

- Lek VITRAKVI można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego podczas przyjmowania tego leku.
- Potrzebny jest adapter do butelki (średnica 28 mm) oraz strzykawka, która może być stosowana do leków podawanych doustnie. W przypadku objętości mniejszych niż 1 ml należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 1 ml z podziałką 0,1 ml. W przypadku objętości 1 ml i większych należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 5 ml z podziałką 0,2 ml.
- Nacisnąć wieczko butelki i obrócić je w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aby otworzyć butelkę.
- Włożyć adapter do szyjki butelki i upewnić się, że jest dobrze przymocowany.
- Wcisnąć tłok do końca strzykawki i włożyć strzykawkę w otwór adaptera. Odwrócić butelkę do góry dnem.
- Napęlić strzykawkę niewielką ilością roztworu pociągając tłok w dół, następnie pociągnąć tłok do góry w celu usunięcia dużych pęcherzyków znajdujących się w strzykawce.
- Pociągnąć tłok w dół do oznaczenia podziałki odpowiadającego przepisanej przez lekarza dawce w ml.
- Odwrócić butelkę we właściwym kierunku do góry i wyjąć strzykawkę z adaptera.
- Włożyć strzykawkę do buzi skierowaną w kierunku wewnętrznej strony policzka. Umożliwi to połknięcie leku w naturalny sposób. Powoli nacisnąć tłok.
- Nałożyć wieczko butelki i dokładnie zamknąć butelkę. Adapter należy pozostawić na butelce.

W razie potrzeby lek VITRAKVI może być podawany przez sondę nosowo-żołądkową. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku VITRAKVI**

Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki lub udać się bezpośrednio do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę.

### **Pominięcie przyjęcia leku VITRAKVI**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki lub jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu tego leku. Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

### **Przerwanie przyjmowania leku VITRAKVI**

Nie przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej rozmowy z lekarzem. Ważne jest przyjmowanie leku VITRAKVI przez okres zalecony przez lekarza.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować tego leku w sposób zalecony przez lekarza, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek z następujących **ciężkich działań niepożądanych**:

- zawroty głowy (bardzo często występujące działanie niepożądane, może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób), mrowienie, uczucie zdrętwienia lub uczucie pieczenia w rękach i stopach, trudności w normalnym chodzeniu (często występujące działanie niepożądane, może dotyczyć nawet 1 na 10 osób). Mogą to być objawy **chorób z układu nerwowego**.

Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki, przerwaniu lub zakończeniu leczenia.

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- pacjent może być blady i czuć bicie serca co może być objawami zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- objawy grypopodobne, w tym gorączka co może być objawami zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenia i leukopenia)
- nudności lub wymioty
- zaparcia
- ból mięśni (mialgia)
- uczucie zmęczenia (osłabienie);
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi
- zwiększenie masy ciała.

**Często** (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmiana smaku (zaburzenia smaku)
- osłabienie mięśni
- podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej w badaniach krwi (bardzo częsta u dzieci)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek VITRAKVI**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Po pierwszym otwarciu butelki należy zużyć lek w ciągu 30 dni od otwarcia.
- Nie stosować tego leku jeśli pacjent zauważy, że butelka lub wieczko butelki wyglądają na uszkodzone lub nieszczelne.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek VITRAKVI**

Substancją czynną leku jest larotrektylib.

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg larotrektylibu (w postaci siarczanu).

Pozostałe składniki to:

- Woda oczyszczona
- Sacharoza
- Hydroksypropylobetadeks
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Sodu cytrynian (E 331)
- Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339)
- Kwas cytrynowy (E 330)
- Glikol propylenowy (E 1520)
- Potasu sorbinian (E 202)
- Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
- Aromat cytrusowy
- Naturalny aromat

Więcej informacji, patrz „Lek VITRAKVI zawiera” w punkcie 2.

**Jak wygląda lek VITRAKVI i co zawiera opakowanie**

VITRAKVI to przejrzysty roztwór doustny, żółty do pomarańczowego.

Każde opakowanie zawiera butelkę zabezpieczoną przed dostępem dzieci ze 100 ml roztworu doustnego.

**Podmiot odpowiedzialny**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**Wytwórca**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 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-(0)297-28 06 66

**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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.