PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 25 mg larotrektinibu.

VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 100 mg larotrektinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
Biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2 (18 mm dĺžka x 6 mm šírka), s modrou potlačou v tvare kríža BAYER a „25 mg“ na tele kapsuly.

VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly
Biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0 (22 mm dĺžka x 7 mm šírka), s modrou potlačou v tvare kríža BAYER a „100 mg“ na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VITRAKVI je ako monoterapia indikované na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK),
- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastázujúce, alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne spôsobila závažnú chorobnosť a
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4. a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom VITRAKVI musí byť začatá lekármi, ktorí majú skúsenosti s podávaním protinádorových terapií.

Pred začatím liečby liekom VITRAKVI sa má potvrdiť prítomnosť fúzie génov *NTRK* vo vzorke nádoru pomocou schváleného testu.

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka u dospelých je 100 mg larotrektinibu dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pediatrická populácia
Dávkovanie u pediatrických pacientov je založené na ploche povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov je 100 mg/m^2 larotrektinibu dvakrát denne, maximálne 100 mg na dávku, až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Vynechaná dávka
Ak pacient dávku vynechá, nemá užiť naraz dve dávky ako náhradu za vynechanú dávku. Pacienti majú užiť nasledujúcu dávku v nasledujúcom naplánovanom čase. Ak bude pacient po užití dávky vracať, nemá užiť ďalšiu dávku ako náhradu za vyvracanú dávku.

Úprava dávky
Pri všetkých nežiaducich reakciách 2. stupňa môže byť vhodné pokračovať v podávaní lieku, odporúča sa však dôkladné sledovanie, aby sa zaručilo, že sa nezhorší toxicita.

Pri všetkých nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, ktoré nesúvisia s abnormálnymi výsledkami pečeňových testov:
- Podávanie lieku VITRAKVI sa má prerušiť, kým nežiaduca reakcia neustúpi alebo kým sa nezlepší na východiskovú úroveň alebo na 1. stupeň. Ak reakcia ustúpi do 4 týždňov, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou.
- Ak nežiaduca reakcia neustúpi do 4 týždňov, podávanie lieku VITRAKVI sa má trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky	Dospelí a pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela aspoň 1,0 m^2	Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela menšou ako 1,0 m^2
Prvá	75 mg dvakrát denne	75 mg/m^2 dvakrát denne
Druhá	50 mg dvakrát denne	50 mg/m^2 dvakrát denne
Tretia	100 mg jedenkrát denne	25 mg/m^2 dvakrát denne[a]

[a] Pediatrickí pacienti na dávke 25 mg/m² dvakrát denne majú zostať na tejto dávke, aj keď sa plocha povrchu tela počas liečby zväčší na viac ako 1,0 m². Maximálna dávka má byť 25 mg/m² dvakrát denne pri tretej úprave dávky.

U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať liek VITRAKVI ani po troch úpravách dávky, sa má podávanie lieku VITRAKVI trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky v prípade abnormálnych výsledkov pečeňových testov počas liečby liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky a opatrenia pre liečbu liekom VITRAKVI pri abnormálnych výsledkoch pečeňových testov.

Laboratórne parametre	Odporúčané opatrenia
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 2. stupňa (> 3x ULN a ≤ 5x ULN)	- Majú sa vykonávať pravidelné sériové laboratórne vyšetrenia po zistení toxicity 2. stupňa až do jej ustúpenia za účelom stanovenia potreby prerušenia podávania alebo zníženia dávky.
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 3. stupňa (> 5x ULN a ≤ 20x ULN) alebo zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 4. stupňa (>20x ULN) s hladinou bilirubínu < 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Pravidelne sa má sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Ak nežiaduca reakcia neustúpi, liečba sa má trvalo ukončiť. - Ak nežiaduca reakcia ustúpi, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou. Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa po opakovanom začatí liečby vyskytne zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST 4. stupňa, liečba sa má natrvalo ukončiť.
Hladiny ALT a/alebo AST ≥ 3x ULN s hladinou bilirubínu ≥ 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť a má sa pravidelne sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. - Má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby. - Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa liečba začne znovu, má sa začať s najbližšou nižšou dávkou. Po opakovanom začatí sa má pravidelne sledovať funkcia pečene. - Ak sa po opakovanom začatí liečby znova vyskytne nežiaduca reakcia, liečba sa má trvalo ukončiť.

ALT Alanínaminotrasferáza
AST Aspartátaminotrasferáza
ULN horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

<u>Osobitné populácie</u>

Starší pacienti
U starších pacientov sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) až závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa má počiatočná dávka lieku VITRAKVI znížiť o 50 %. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4
Ak je potrebné súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A4, dávka lieku VITRAKVI sa má znížiť o 50 %. Po ukončení podávania inhibítora po dobu 3 až 5 polčasov eliminácie sa má pokračovať v podávaní dávky lieku VITRAKVI užívanej pred začatím podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

VITRAKVI je určené na perorálne použitie.

VITRAKVI je dostupné vo forme kapsúl alebo perorálneho roztoku s ekvivalentnou perorálnou biologickou dostupnosťou a obidve liekové formy sú vzájomne zameniteľné.

Pacientovi je potrebné odporučiť, aby kapsulu prehĺtal celú a zapil pohárom vody. Z dôvodu trpkej chuti sa kapsula nemá otvárať, žuvať ani drviť.

Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, ale nesmú sa užívať s grapefruitom ani grapefruitovým džúsom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť naprieč rôznymi typmi nádorov

Prínos lieku VITRAKVI bol preukázaný v jednoramenných klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazovali fúzie génu NTRK. Priaznivý účinok lieku VITRAKVI bol preukázaný na základe celkovej miery odpovede a trvania odpovede u obmedzeného počtu typu nádorov. Účinok môže byť kvantitatívne rozdielny podľa typu nádoru, ako aj súbežných genetických alterácií (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa má liek VITRAKVI použiť, iba ak neexistujú iné uspokojivé liečebné možnosti u ktorých bol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané (tj, nie sú žiadne uspokojivé možnosti liečby).

Neurologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali larotrektinib, boli hlásené neurologické reakcie vrátane závratu, poruchy chôdze a parestézie (pozri časť 4.8). K nástupu väčšiny neurologických reakcií došlo počas prvých troch mesiacov liečby. V závislosti od závažnosti a pretrvávania týchto príznakov sa má zvážiť prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie podávania lieku VITRAKVI (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov dostávajúcich larotrektinib boli hlásené abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane zvýšených hladín ALT, AST, alkalickej fosfatázy (ALP) a bilirubínu (pozri časť 4.8). K väčšine zvýšení hladín ALT a AST došlo do 3 mesiacov po začatí liečby. U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšenými hladinami ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšené hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN.
U pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových transamináz sa má na základe závažnosti prerušiť podávanie, upraviť dávka alebo natrvalo ukončiť liečba liekom VITRAKVI (pozri časť 4.2).
Má sa sledovať funkcia pečene vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu pred prvou dávkou, potom každé 2 týždne počas prvého mesiaca liečby, následne mesačne počas ďalších 6 mesiacov liečby a potom pravidelne počas liečby. U pacientov, u ktorých sa vyvinú zvýšenia hladín transamináz, je potrebné častejšie testovanie (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s CYP3A4/P-gp induktormi

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4/P-gp s liekom VITRAKVI z dôvodu rizika zníženej expozície. (pozri časť 4.5).

Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania lieku VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6).
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na larotrektinib

Účinok inhibítorov CYP3A, P-gp a BCRP na larotrektinib
Larotrektinib je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A a s inhibítormi P-gp a BCRP (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol alebo grapefruit) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu (pozri časť 4.2).
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s 200 mg dávkou itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A a inhibítor P-gp a BCRP) jedenkrát denne po dobu 7 dní zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 2,8-násobne a hodnotu AUC 4,3-násobne.
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s jednou 600 mg dávkou rifampicínu (inhibítor P-gp a BCRP) zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 1,8-násobne a hodnotu AUC 1,7-násobne.

Účinok induktora CYP3A a P-gp na larotrektinib
Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A a silnými induktormi P-gp (napr. karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín, rifabutín, rifampicín alebo ľubovník bodkovaný) môže znížiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu a je potrebné sa im vyhnúť (pozri časť 4.4).
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI so 600 mg dávkou rifampicínu (silný induktor CYP3A a P-gp) raz denne po dobu 11 dní znížilo hodnotu C_{max} larotrektinibu o 71 % a hodnotu AUC o 81 %. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku stredne silného induktora, ale očakáva sa zníženie expozície larotrektinibu.

Účinky larotrektinibu na iné látky

Účinok larotrektinibu na substráty CYP3A
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie lieku VITRAKVI (100 mg dvakrát denne po dobu 10 dní) zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC perorálneho midazolamu 1,7-násobne v porovnaní so samotným midazolamom, čo naznačuje, že larotrektinib je slabým inhibítorom CYP3A.
Pri súbežnom používaní substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus alebo takrolimus) je u pacientov užívajúcich VITRAKVI potrebná opatrnosť. Ak sa u pacientov užívajúcich VITRAKVI vyžaduje súbežné použitie týchto substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom, z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií sa môžu vyžadovať zníženia dávok substrátov CYP3A.

Účinok larotrektinibu na substráty CYP2B6
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib indukuje CYP2B6. Súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na iné substráty transportérov
In vitro štúdie ukázali, že larotrektinib je slabý inhibítor OATP1B1. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie na preskúmanie interakcií so substrátmi OATP1B1. Preto nie je možné vylúčiť, či môže súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi OATP1B1 (napr. valsartan, statíny) zvýšiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na substráty PXR regulovaných enzýmov
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib je slabý induktor PXR regulovaných enzýmov (napr. rodina CYP2C a UGT). Súbežné podávanie larotrektinibu s CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrátmi (napr. repaglinid, warfarín, tolbutamid alebo omeprazol) môže znížiť ich expozíciu.

Hormonálna antikoncepcia
V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. A preto je potrebné poučiť ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, aby navyše používali aj bariérovú metódu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe mechanizmu účinku nie je pri podávaní larotrektinibu gravidnej žene možné vylúčiť poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby liekom VITRAKVI absolvovať tehotenský test.
Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu. V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu je potrebné poučiť, aby navyše používali aj bariérovú metódu.
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití larotrektinibu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).
Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku VITRAKVI počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa larotrektinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.
Dojčenie má byť počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu 3 dní po poslednej dávke ukončené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku larotrektinibu na fertilitu. Pri štúdiách toxicity po opakovanom podávaní neboli pozorované žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VITRAKVI má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali larotrektinib, boli hlásené prípady závratu a únavy, väčšinou 1. a 2. stupňa počas prvých troch mesiacov liečby. To môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje počas tohto časového obdobia. Pacientov je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým nebudú mať dostatočnú istotu, že liečba liekom VITRAKVI ich nepriaznivo neovplyvňuje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 20 %) v poradí s klesajúcou frekvenciou boli zvýšená hladina ALT (33 %), zvýšená hladina AST (31 %), vracanie (28 %), anémia (27 %), zápcha (27 %), hnačka (25 %), nevoľnosť (23 %), únava (22 %) a závrat (20 %).
Väčšina nežiaducich reakcií bola 2. alebo 3. stupňa. 4. stupeň bol najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií v prípade zníženého počtu neutrofilov (2 %), zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, zníženého počtu leukocytov, zníženého počtu trombocytov, svalovej slabosti a zvýšenej hladiny alkalickej fosfatázy v krvi (každá < 1 %). Najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií bol 3. stupeň v prípade anémie (7 %), zvýšenia telesnej hmotnosti (4 %), hnačky (3 %), poruchy chôdze (1 %) a únavy, závratu, parestézie, nevoľnosti, myalgie a vracania (každá < 1 %).
K trvalému ukončeniu liečby liekom VITRAKVI z dôvodu nežiaducich reakcií, vzniknutých počas liečby a pripisovaných skúšanému lieku došlo u 2 % pacientov (2 prípady zníženého počtu neutrofilov, po 1 prípade zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, poruchy chôdze, vracania, svalovej slabosti, únavy a nevoľnosti). K väčšine nežiaducich reakcií vedúcich k zníženiu dávky došlo počas prvých troch mesiacov liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku VITRAKVI bola hodnotená u 335 pacientov s nádorom s pozitívnou fúziou TRK v jednom z troch prebiehajúcich klinických skúšaní; v klinickom skúšaní 1, 2 (“NAVIGATE”) a v klinickom skúšaní 3 (“SCOUT”) a po uvedení lieku na trh. Charakteristiky bezpečnostnej populácie pozostávali z pacientov s mediánom veku 39,0 rokov (rozsah: 0,1 až 90 rokov) pričom 37 % pacientov boli pediatrickí pacienti. V celej bezpečnostnej populácii (n=335) bol medián trvania liečby 14,5 mesiacov (rozsah: 0,0; 75,2 mesiacov).
Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov (n=335) liečených liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 3 a tabuľke 4.

Nežiaduce liekové reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov.
Skupiny frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).
V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (celková bezpečnostná populácia, n=335) a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Všetky stupne	3./4. stupeň[a]
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	
	časté	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia)[a]
	menej časté		znížený počet leukocytov (leukopénia)[a, b], znížený počet trombocytov (trombocytopénia)[a]
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat	
	časté	porucha chôdze, parestézia	porucha chôdze
	menej časté		závrat, parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	
	časté	dysgeúzia[c]	hnačka
	menej časté		vracanie, nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	poškodenie pečene[d]	poškodenie pečene[a]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	myalgia	
	časté	svalová slabosť	
	menej časté		myalgia, svalová slabosť[a, b]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	
	menej časté		únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	
	časté	zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT)[a], zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)[a], zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)
	menej časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi[a, b]

[a] boli hlásené reakcie 4. stupňa
[b] pre každý stupeň bola frekvencia nižšia ako < 1 %
[c] nežiaduca reakcia dysgeúzia zahŕňa preferované termíny „dysgeúzia“ a „porucha chuti“
[d] zahŕňa prípady s hladinami ALT/AST ≥ 3x ULN a hladinami bilirubínu ≥ 2x ULN

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pediatrických pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (n=124); všetky stupne

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Dojčatá a batoľatá (n=42)[a]**	**Deti (n=59)[b]**	**Adolescenti (n=23)[c]**	**Pediatrickí pacienti (n=124)**
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia), znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia), znížený počet trombocytov (trombocytopénia)
	časté		znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	
Poruchy nervového systému	veľmi časté			závrat	
	časté	závrat	závrat, parestézia, porucha chôdze	parestézia, porucha chôdze	závrat, parestézia, porucha chôdze
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka
	časté		dysgeúzia		dysgeúzia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté		myalgia	myalgia	
	časté		svalová slabosť	svalová slabosť	myalgia, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	únava	únava	únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamin-otransferázy (AST), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi
	časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená telesná hmotnosť	

				(abnormálne priberanie)	

[a] Dojčatá/batoľatá (28 dní až 23 mesiacov): bolo hlásených 5 nežiaducich reakcií 4. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia) a 2 zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy v krvi. Nežiaduce reakcie 3. stupňa zahŕňali 12 prípadov zníženého počtu neutrofilov (neutropénia), po 3 prípady anémie, zvýšenia hladiny ALT, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálne priberanie), po 2 prípady zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy v krvi, hnačky a vracania a 1 prípad zvýšenia hladiny AST.

[b] Deti (2 až 11 rokov): bola hlásená 1 nežiaduca reakcia 4. stupňa - znížený počet leukocytov. Bolo hlásených 6 prípadov nežiaducej reakcie 3. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia), po 2 prípady anémie a hnačky a po 1 prípade zvýšenia hladiny ALT, zvýšenia hladiny AST, poruchy chôdze, vracania, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálneho priberania), parestézie a myalgie.

[c] Adolescenti (12 až < 18 rokov): Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie 4. stupňa . Pre reakcie 3. stupňa boli hlásené po 1 prípade únava, porucha chôdze a svalová slabosť.

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Neurologické reakcie
V celkovej bezpečnostnej databáze (n=335) sa pozorovala neurologická nežiaduca reakcia maximálne 3. alebo 4. stupňa, ktorá sa pozorovala u 10 (3 %) pacientov a zahŕňala poruchy chôdze (4 pacienti, 1 %), závrat (3 pacienti, < 1 %) a parestéziu (3 pacienti, < 1 %). Celková miera výskytu bola 20 % v prípade závratu, 7 % v prípade parestézie a 5 % v prípade poruchy chôdze. Neurologické reakcie vedúce k úprave dávky alebo prerušeniu liečby zahŕňali závrat (< 1 %) a parestéziu (< 1 %). Jeden pacient trvale ukončil liečbu kvôli poruche chôdze 3. stupňa. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli pacienti s dôkazom protinádorovej aktivity, ktorí vyžadovali zníženie dávky, schopní pokračovať v dávkovaní pri zníženej dávke a/alebo podľa rozpisu (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita
U pacientov liečených liekom VITRAKVI sa pozorovali abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu.
V databáze vyhodnotenia celkovej bezpečnosti (n=335) sa pozorovalo zvýšenie transamináz maximálne 4. stupňa v prípade zvýšenia hladiny ALT u 6 pacientov (2 %) a zvýšenie AST u 3 pacientov (1 %). 3. stupeň v prípade zvýšení hladín ALT sa pozoroval u 17 (5 %) pacientov a AST u 16 (5 %) pacientov. Väčšina zvýšení 3. stupňa bola prechodná a vyskytovala sa v prvých troch mesiacoch liečby a do 3. až 4. mesiaca sa znížila na 1. stupeň. Zvýšenie hladiny ALT 2. stupňa sa pozorovalo u 34 (10 %) pacientov a AST 2. stupňa u 32 (10 %) pacientov, zvýšenie hladiny ALT 1. stupňa sa pozorovalo u 157 (47 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST 1. stupňa sa pozorovalo u 158 (47 %) pacientov.
Zvýšenie hladiny ALT vedúce k úpravám dávky alebo prerušeniu liečby sa vyskytlo u 13 (5 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST vedúce k úpravám dávky u 12 (5 %) pacientov (pozri časť 4.4). Jeden pacient trvalo ukončil liečbu kvôli zvýšeniam ALT a AST 3. až 4. stupňa.
U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšeniami hladín ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšenia hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN. V niektorých prípadoch sa prerušilo podávanie lieku VITRAKVI a znovu sa začalo so zníženou dávkou, zatiaľ čo v iných prípadoch sa liečba natrvalo ukončila (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia
Z 335 pacientov liečených liekom VITRAKVI bolo 124 (37 %) pacientov vo veku od narodenia do < 18 rokov (n=13 vo veku od narodenia až < 3 mesiacov, n=4 vo veku ≥ 3 mesiacov až < 6 mesiacov, n=17 vo veku ≥ 6 mesiacov až < 12 mesiacov, n=8 vo veku ≥ 12 mesiacov až < 2 rokov, n=27 vo veku ≥ 2 rokov až < 6 rokov, n=32 vo veku ≥ 6 rokov až < 12 rokov, n=23 vo veku ≥ 12 rokov až < 18 rokov). Väčšina nežiaducich reakcií mala závažnosť 1. alebo 2. stupňa a ustúpila bez úpravy dávky lieku VITRAKVI alebo ukončenia liečby. Nežiaduce reakcie stupňa závažnosti 3. alebo 4. boli vo všeobecnosti pozorované častejšie u pacientov vo veku < 6 rokov. Boli hlásené u 69 % pacientov od narodenia do < 3 mesiacov a u 48 % pacientov od ≥ 3 mesiacov do < 6 rokov. Znížený počet neutrofilov viedol podľa hlásení k vysadeniu skúšaného lieku, úprave dávkovania a prerušeniu dávkovania.

Starší pacienti
Z 335 pacientov v celej populácii na vyhodnotenie bezpečnosti, ktorí dostávali VITRAKVI, bolo 65 (19 %) pacientov vo veku 65 rokov a starších a 20 (6 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Bezpečnostný profil u starších pacientov (≥ 65 rokov) je konzistentný s profilom pozorovaným u mladších pacientov. Nežiaduca reakcia závrat (32 % oproti 28 % u všetkých dospelých pacientov), anémia (32 % oproti 25 % u všetkých dospelých pacientov), svalová slabosť (14 % oproti 11 % u všetkých dospelých pacientov) a porucha chôdze (8 % oproti 5 % u všetkých dospelých pacientov) boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním liekom VITRAKVI sú obmedzené. Príznaky predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania majú lekári nasadiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatickú liečbu (pozri časť 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, iné cytostatiká; ATC kód: L01EX12.

Mechanizmus účinku

Larotrektinib je adenozíntrifosfát (ATP) kompetetívny a selektívny inhibítor tropomyozínovej receptorovej kinázy (TRK), ktorý bol zámerne navrhnutý tak, aby sa zabránilo aktivite s necieľovými kinázami. Cieľom larotrektinibu je rodina TRK proteínov vrátane TRKA, TRKB a TRKC, ktoré sú kódované génmi *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3*, v uvedenom poradí. V širokom rozsahu testov purifikácie enzýmov larotrektinib inhiboval TRKA, TRKB a TRKC s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 11 nM. Jediná iná kinázová aktivita sa vyskytla pri 100-násobne vyšších koncentráciách. V *in vitro* a *in vivo* nádorových modeloch vykazoval larotrektinib protinádorovú aktivitu v bunkách s konštitutívnou aktiváciou proteínov TRK, ktorá bola následkom génových fúzií, delécie proteínovej regulačnej domény alebo v bunkách s nadmernou expresiou proteínu TRK.

Rámcové udalosti fúzie génov vyplývajúce z chromozomálnych preusporiadaní ľudských génov *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* vedú k tvorbe onkogénnych fúznych proteínov TRK. Tieto výsledné nové chimérické onkogénne proteíny sú aberantne exprimované a podporujú konštitutívnu kinázovú aktivitu následne aktivujúcu výstupné bunkové signálne dráhy, ktoré sa podieľajú na proliferácii a prežívaní buniek, vedúcich k nádorovému ochoreniu spôsobenému fúznymi proteínmi TRK.

Po progresii pri podávaní inhibítorov TRK boli pozorované mutácie spôsobujúce získanú rezistenciu. Larotrektinib mal minimálnu aktivitu v bunkových líniách s bodovými mutáciami v kinázovej doméne TRKA vrátane klinicky identifikovanej mutácie spôsobujúcej získanú rezistenciu, G595R. Bodové mutácie v kinázovej doméne TRKC s klinicky identifikovanou získanou rezistenciou na larotrektinib zahŕňajú G623R, G696A a F617L.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na larotrektinib nie sú známe. Z tohoto dôvodu nie je známe, či prítomnosť súbežného onkogénneho drivera naviac okrem fúzie génu NTRK, ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK. Meraný vplyv akejkoľvek súbežnej genómovej alterácie na účinnosť larotrektinibu je uvedený nižšie v texte (pozri časť Klinická účinnosť).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca
U 36 zdravých dospelých osôb, ktoré dostali jednorazové dávky v rozsahu od 100 mg do 900 mg, liek VITRAKVI nepredlžoval interval QT v žiadnom klinicky významnom rozsahu.
Dávka 200 mg zodpovedá maximálnej expozícii (C_{max}) podobnej expozícii pozorovanej pri podávaní larotrektinibu 100 mg dvakrát denne v ustálenom stave. Pri podávaní lieku VITRAKVI sa pozorovalo malé skrátenie intervalu QTcF s maximálnym priemerným účinkom pozorovaným medzi 3. a 24. hodinou po dosiahnutí C_{max}, s geometrickým priemerným skrátením intervalu QTcF od východiskovej hodnoty o -13,2 ms (rozsah -10 až -15,6 ms). Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

Klinická účinnosť

Prehľad štúdií
Účinnosť a bezpečnosť lieku VITRAKVI sa skúmali v troch multicentrických, otvorených, jednoramenných klinických štúdiách u dospelých a pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (tabuľka 5). Tieto štúdie stále prebiehajú.
Pacienti so zdokumentovanou fúziou génov *NTRK* a bez nej sa mohli zúčastniť štúdie 1 a štúdie 3 („SCOUT“). Predpokladom pre zaradenie pacientov do štúdie 2 („NAVIGATE“) bolo nádorové ochorenie s fúziou TRK. Súbor súhrnnej analýzy účinnosti zahŕňal 272 pacientov s nádorovým ochorením s fúziou TRK zaradených do týchto troch štúdií, ktorí mali merateľné ochorenie vyhodnotené metódou RECIST verzia 1.1, primárny nádor nezasahujúci CNS a dostali aspoň jednu dávku larotrektinibu k júlu 2022. Títo pacienti museli už absolvovať predchádzajúcu štandardnú liečbu príslušnú pre ich typ nádoru a štádium ochorenia, alebo podľa názoru skúšajúceho by museli podstúpiť radikálny chirurgický zákrok (ako napríklad amputácia končatiny, resekcia tváre alebo zákrok spôsobujúci paralýzu), prípadne u nich muselo byť nepravdepodobné, že by tolerovali dostupné štandardné liečby pokročilého štádia ochorenia alebo by z nich mali nejaký klinicky významný prínos.
Hlavnými kritériami výsledkov účinnosti boli celková miera odpovede (*Overall Response Rate,* ORR) a trvanie odpovede (*Duration of Response*, DOR), ktoré určovala zaslepená nezávislá revízna komisia (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC).
Okrem toho 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS a merateľným ochorením na začiatku štúdie bolo liečených v štúdii 2 („NAVIGATE“) a v štúdii 3 („SCOUT“). Štyridsať zo 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS absolvovali predchádzajúcu liečbu rakoviny (chirurgický zákrok, rádioterapia a/alebo predchádzajúca systémová terapia). Odpovede nádorového ochorenia na liečbu vyhodnocoval skúšajúci s použitím kritérií RANO alebo RECIST verzia 1.1.

Identifikácia fúzií génov *NTRK* sa opierala o vzorky tkanív pre metódy molekulárnych testov: sekvenovanie novej generácie (NGS) použité u 276 pacientov, polymerázová reťazová reakcia (PCR) použitá u 14 pacientov, fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) použitá u 18 pacientov a iné metódy testovania (sekvenovanie, nanoreťazec, Sangerovo sekvenovanie alebo chromozomálna mikromatica) použité u 5 pacientov.

Tabuľka 5: Klinické štúdie prispievajúce k analýzam účinnosti liečby solídnych a primárnych nádorov CNS

Názov, návrh a populácia pacientov štúdie	Dávka a forma lieku	Typy nádorov zahrnuté do analýzy účinnosti	n
Štúdia 1 NCT02122913 • Otvorená štúdia fázy 1 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca fáza vyžadovala nádory s fúziou génov *NTRK* • Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	Dávky až do 200 mg jedenkrát alebo dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Štítna žľaza (n=4) Slinná žľaza (n=3) GIST (n=2)[a] Sarkóm mäkkých tkanív (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Neznámy primárny karcinóm (n=1)	13
Štúdia 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 2 skúmajúca rôzne typy nádorov • Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku ≥ 12 rokov s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	100 mg dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Sarkóm mäkkých tkanív (n=27) Štítna žľaza (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] Slinná žľaza (n=22) Hrubé črevo (n=18) Primárny nádor CNS (n=15) Melanóm (n=8)[b] Pankreas (n=6) Prsník, nesekrečný (n=6)[b] Prsník, sekrečný (n=4) Cholangiokarcinóm (n=4) GIST (n=3)[a] Prostata (n=2) Slepé črevo, atypický karcinoidný karcinóm pľúc, kostný sarkóm, krčok maternice, pečeň[e], dvanástnik, vonkajší zvukovod[b], žalúdok, pažerák, SCLC[b, d], konečník, týmus, neznámy primárny karcinóm, urotelový karcinóm, maternica (každý n=1)	179
Štúdia 3 „SCOUT“ NCT02637687 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 1/2 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca kohorta fázy 2 vyžadovala prítomnosť pokročilých solídnych nádorov s fúziou génov *NTRK* vrátane lokálne pokročilého infantilného fibrosarkómu • Pediatrickí pacienti vo veku od ≥ 1 mesiaca do 21 rokov s pokročilým nádorovým ochorením alebo s primárnymi nádormi CNS	Dávky do 100 mg/m^2 dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Infantilný fibrosarkóm (n=49) Sarkóm mäkkých tkanív (n=39)[b] Primárny nádor CNS (n=26) Vrodený mezoblastický nefróm (n=2) Kostný sarkóm (n=2) Štítna žľaza (n=1) Melanóm (n=1) Prsník, sekrečný (n=1)	121
Celkový počet pacientov (n)[*]			313

[*] pozostáva z 272 pacientov s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu komisiou IRC a 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS (vrátane astrocytómu, gangliogliómu, glioblastómu, gliómu, glioneronálnych nádorov, neuronálnych a zmiešaných neuronálno-gliálnych nádorov a primitívneho neuro-ektodermálneho nádoru, nešpecifikované) s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu skúšajúcim
[a] GIST: gastrointestinálny stromálny nádor
[b] mozgové metastázy sa pozorovali u niektorých pacientov s nasledujúcimi typmi nádorov: pľúca (NSCLC, SCLC), štítna žľaza, melanóm, prsník (nesekrečný), vonkajší zvukovod a sarkóm mäkkého tkaniva
[c] NSCLC: nemalobunkový karcinóm pľúc
[d] SCLC: malobunkový karcinóm pľúc
[e] hepatocelulárny karcinóm

Východiskové charakteristiky pre 272 pacientov s pevnými nádormi s fúziou génov *NTRK* v súhrnnej analýze boli nasledovné: medián veku 41 rokov (rozsah 0 až 90 rokov), 35 % vo veku < 18 rokov a 65 % vo veku ≥ 18 rokov, 57 % belochov a 49 % mužov a ECOG PS 0 až 1 (89 %), 2 (9 %) alebo 3 (2 %). 92 % pacientov už predtým podstúpilo liečbu ich nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Z nich 72% podstúpilo predchádzajúcu systémovú terapiu s mediánom 1 predchádzajúceho systémového liečebného režimu. 26 % zo všetkých pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu. Z týchto 272 pacientov boli najčastejšie zastúpenými typmi nádorov sarkóm mäkkých tkanív (25 %), infantilný fibrosarkóm (18 %), karcinóm štítnej žľazy (11 %), karcinóm pľúc (10 %) a nádor slinných žliaz (9 %).
Východiskové charakteristiky pre 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS s fúziou génov *NTRK* hodnotené skúšajúcim boli nasledovné: medián veku 11 rokov (rozsah 1 až 79 rokov), 28 pacientov vo veku < 18 rokov a 13 pacientov vo veku ≥ 18 rokov, 28 pacientov belochov a 20 pacientov mužského pohlavia a ECOG PS 0-1 (36 pacientov) alebo ECOG PS 2 (4 pacienti). Štyridsať (98 %) pacientov už predtým podstúpilo liečbu nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Medián podanej predchádzajúcej systémovej liečby (režimu) bol 1.

Výsledky hodnotenia účinnosti
Súhrnné výsledky účinnosti pre celkovú mieru odpovede, trvanie odpovede a čas do prvej odpovede, v primárnej analýze populácie (n=272) a s post-hoc pridaním primárnych nádorov CNS (n=41) sú zahrnuté v súhrnnej populácii (n=313) sú uvedené v tabuľke 6 a tabuľke 7.

Tabuľka 6: Súhrnné výsledky účinnosti v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS a bez nich

Parameter účinnosti	**Analýza v prípade solídnych nádorov bez primárnych nádorov CNS (n=272)**[a]	**Analýza v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS (n=313)**[a, b]
Celková miera odpovede (ORR) % (n) [95 % IS]	67 % (182) [61, 72]	61 % (191) [55, 66]
Úplná odpoveď (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patologická úplná odpoveď[c]	5 % (13)	4 % (13)
Čiastočná odpoveď (PR)	39 % (107)	37 % (115)
Čas do prvej odpovede (medián, mesiace) [rozsah]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvanie odpovede (medián, mesiace) [rozsah] % s trvaním ≥ 12 mesiacov % s trvaním ≥ 24 mesiacov % s trvaním ≥ 36 mesiacov	43,3 [0,0+; 65,4+] 80 % 66 % 54 %	41,5 [0,0+; 65,4+] 79 % 64 % 52 %

+ označuje trvajúcu odpoveď
[a] Analýza vykonaná nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST verzie 1.1 pre solídne nádory s výnimkou primárnych nádorov CNS (272 pacientov).
[b] Vyhodnotenie skúšajúcim pomocou kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1 pre primárne nádory CNS (41 pacientov).
[c] Patologická CR bola CR, ktorú dosiahli pacienti liečení larotrektinibom a následne podstúpili chirurgickú resekciu so žiadnymi životaschopnými nádorovými bunkami a negatívnymi okrajmi pri pochirurgickom patologickom hodnotení. Najlepšia predchirurgická odpoveď pre týchto pacientov bola reklasifikovaná patologická CR po chirurgickom zákroku podľa RECIST verzie 1.1.

Tabuľka 7: Celková miera odpovede podľa typu nádoru*

Typ nádoru	Pacienti (n=313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % IS	mesiace			Rozsah (mesiace)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkóm mäkkých tkanív	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilný fibrosarkóm	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primárny nádor CNS	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štítna žľaza	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pľúca	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Slinná žľaza	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4, 59,1+
Hrubé črevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Prsník	11						
nesekrečný[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekrečný[b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanóm	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinálny stromálny nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kostný sarkóm	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Vrodený mezoblastický nefróm	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29.4+, 44,5

DOR: trvanie odpovede
NR: nedosiahnuté
* pre nasledujúce typy nádorov nie sú k dispozícii žiadne údaje: cholangiokarcinóm (n=4), prostata, neznámy primárny karcinóm (každý n=2), slepé črevo, krčok maternice, pečeň, dvanástnik, vonkajší zvukovod, žalúdok, pažerák, konečník, týmus, urotel, , maternica (každý n=1)
+ označuje trvajúcu odpoveď
[a] hodnotená na základe analýzy vykonanej nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST 1.1 pre všetky typy nádorov okrem pacientov s primárnym nádorom CNS, ktorí boli hodnotení na základe hodnotenia skúšajúcich použitím kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1
[b] 3 s úplnou odpoveďou, 1 s čiastočnou odpoveďou
[c] 1 s úplnou odpoveďou, 2 s čiastočnými odpoveďami

Z dôvodu zriedkavosti výskytu nádorového ochorenia s fúziou TRK boli pacienti skúmaní v rámci viacerých typov nádorov s limitovaným počtom pacientov v prípade niektorých typov nádorov, čo spôsobilo nejednoznačnosť v odhade celkovej odpovede podľa typu nádoru. ORR pre celkovú populáciu nemusí zodpovedať očakávanej odpovedi u jednotlivých typov nádorov.

V subpopulácii dospelých (n=178) bola ORR 58 %. V pediatrickej subpopulácii (n=94) bola ORR 84 %.

U 238 pacientov so širokou molekulárnou charakterizáciou pred liečbou larotrektinibom, bola celková miera odpovede 52 % u 128 pacientov, ktorí mali naviac aj iné genomické alterácie okrem fúzie génu NTRK a u 110 pacientov bez iných genomických alterácií bola celková miera odpovede 76 %.

Súhrnná primárna analýza

Súhrnná primárna analýza pozostávala zo 272 pacientov a nezahŕňala primárne nádory CNS. Medián trvania liečby pred progresiou ochorenia bol 19,6 mesiacov (rozsah: 0,10 až 75,2 mesiacov) na základe údajov z júla 2022 (ukončenie získavania údajov). 57 % pacientov dostávalo VITRAKVI po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie, 34 % dostávalo VITRAKVI po dobu 24 mesiacov alebo dlhšie a 21 % dostávalo VITRAKVI po dobu 36 mesiacov alebo dlhšie, s následnými kontrolami pokračujúcimi v čase analýzy.
V čase analýzy medián trvania odpovede bol 43,3 mesiacov (rozsah: 0,0+ až 65,4+), pričom odhadom trvalo 80 % [95 % IS: 74, 86] odpovedí 12 mesiacov alebo dlhšie, 66 % odpovedí [95% IS: 58, 74]

trvalo 24 mesiacov alebo dlhšie a 51 % odpovedí [95% IS: 42, 60] trvalo 36 mesiacov alebo dlhšie. 86 % [95 % IS: 82, 90] liečených pacientov bolo jeden rok po začatí liečby nažive, 77 % [95 % IS: 72, 82] bolo dva roky po začatí liečby nažive a 72 % [95 % IS: 66, 78] tri roky s ešte nedosiahnutým mediánom celkového prežívania. Medián prežívania bez progresie bol 30,8 mesiacov v čase analýzy, s mierou prežívania bez progresie 65 % [95 % IS: 59, 71] po 1 roku, 56 % [95% IS: 49, 62] po 2 rokoch a 43 % [95 % IS: 36, 50] po 3 rokoch.
Medián zmeny veľkosti nádoru v súhrnnej primárnej analýze predstavoval zmenšenie o 79 %.

Pacienti s primárnymi nádormi CNS

V čase ukončenia získavania údajov z 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS bola pozorovaná potvrdená odpoveď u 9 pacientov (22 %), pričom 1 zo 41 pacientov (2 %) mal úplnú odpoveď a 8 pacientov (20 %) malo čiastočnú odpoveď. Ďalších 20 pacientov (49 %) malo stabilné ochorenie. 12 pacienti (29 %) mali progresívne ochorenie. V čase ukončenia získavania údajov bola doba liečby v rozsahu od 1,7 do 50,9 mesiacov a u 13 zo 41 pacientov stále prebiehala, pričom jeden z týchto pacientov dostával liečbu po progresii ochorenia.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich kapsuly VITRAKVI sa maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) larotrektinibu dosiahli približne 1 hodinu po podaní dávky. Polčas ($t_{½}$) je približne 3 hodiny a ustálený stav sa dosiahne do 8 dní pri 1,6-násobnej systémovej akumulácii. Pri odporúčanej dávke 100 mg užívanej dvakrát denne boli u dospelých v ustálenom stave aritmetický priemer (± štandardná odchýlka) C_{max} 914 ± 445 ng/ml a denná hodnota AUC 5 410 ± 3 813 ng*h/ml. *In vitro* štúdie naznačujú, že larotrektinib nie je substrátom pre OATP1B1 ani pre OATP1B3.

In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto CYP.
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje transportéry BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ani MATE2-K a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto transportérov.

Absorpcia

VITRAKVI je dostupný vo forme kapsúl a perorálneho roztoku.
Priemerná absolútna biologická dostupnosť larotrektinibu bola 34 % (rozsah: 32 % až 37 %) po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg. U zdravých dospelých osôb bola hodnota AUC larotrektinibu podaného vo forme perorálneho roztoku podobná ako v prípade kapsuly, s hodnotou C_{max} 36 % vyššou v prípade perorálneho roztoku.
U zdravých osôb, ktorým sa podával VITRAKVI po jedle s vysokým obsahom tukov a kalórií, sa v porovnaní s hodnotami C_{max} a AUC pri podávaní po noci nalačno hodnota C_{max} larotrektinibu znížila o približne 35 % a nedošlo k žiadnemu vplyvu na AUC.

Účinok látok zvyšujúcich žalúdočné pH na larotrektinib
Rozpustnosť larotrektinibu je závislá od pH. *In vitro* štúdie ukazujú, že v kvapalných objemoch významných pre gastrointestinálny (GI) trakt je larotrektinib úplne rozpustný v celom rozsahu pH GI traktu. Preto nie je pravdepodobné, že by látky meniace pH ovplyvňovali larotrektinib.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem larotrektinibu u zdravých dospelých osôb bol 48 l po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou. Naviazanie larotrektinibu na ľudské plazmatické bielkoviny *in vitro* bolo približne 70 % a bolo nezávislé od koncentrácie lieku. Pomer koncentrácií lieku v krvi k plazme bol približne 0,9.

Biotransformácia

Larotrektinib sa metabolizoval najmä prostredníctvom CYP3A4/5 *in vitro*. Po perorálnom podaní jednej 100 mg dávky rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám boli hlavnými rádioaktívnymi zložkami lieku v krvnom obehu nezmenený larotrektinib (19 %) a O-glukuronid, ktorý vzniká po strate podielu hydroxypyrolidínovej močoviny (26 %).

Eliminácia

Polčas larotrektinibu v plazme u pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa VITRAKVI podávalo v dávke 100 mg dvakrát denne, bol približne 3 hodiny. Priemerný klírens (CL) larotrektinibu bol približne 34 l/h po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou VITRAKVI.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní 100 mg rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám sa 58 % z podanej rádioaktivity vylúčilo v stolici a 39 % sa vylúčilo v moči a keď bola podaná dávka i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou larotrektinibu, 35 % z podanej rádioaktivity sa vylúčilo v stolici a 53 % sa vylúčilo v moči. Podiel vylúčený vo forme nezmeneného lieku v moči predstavoval 29 % po podaní dávky i.v. mikrotracera, čo naznačuje, že priame vylučovanie obličkami predstavovalo 29 % z celkového klírensu.

Linearita/nelinearita

Plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) larotrektinibu po jednorazovej dávke u zdravých dospelých osôb boli až do 400 mg úmerné dávke a pri dávkach 600 až 900 mg boli mierne vyššie ako úmerné.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti
Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz, expozície (C_{max} a AUC) u pediatrických pacientov pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2, s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne bola expozícia vyššia ako u dospelých (≥ 18 ročných) u ktorých bola podávaná dávka 100 mg dvakrát denne (pozri Tabuľka 8). Údaje, ktoré určujú expozíciu u malých detí (vo veku 1 mesiac až < 2 roky) pri odporúčanej dávke sú obmedzené (n=40).

Tabuľka 8: Expozícia (C_{max} a AUC na deň 1[a]) u pacientov rozdelených do vekových skupín pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2, s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne

Veková skupina	**n=348[b]**	**Násobný rozdiel v porovnaní s pacientmi vo veku ⩾ 18 rokov[c]**	
		C_{max}	**AUC[a]**
1 až < 3 mesiace	9	4,2	4,5
3 až < 6 mesiacov	4	2,6	2,5
6 až < 12 mesiacov	18	2,5	1,9
1 až < 2 roky	9	2,0	1,4

2 až < 6 rokov	31	2,0	1,4
6 až < 12 rokov	26	1,5	1,2
12 až < 18 rokov	27	1,2	1,0
⩾ 18 rokov	224	1,0	1,0

[a] plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času počas 24 hodín v deň 1
[b] počet pacientov získaných z údajov k 26. novembru 2020
[c] násobný rozdiel je pomer uvedenej vekovej skupiny k skupine ⩾ 18 rokov. Násobný rozdiel 1 sa rovná žiadnemu rozdielu.

Starší pacienti
Údaje o starších pacientoch sú obmedzené. Farmakokinetické údaje sú k dispozícii len u 2 pacientov starších ako 65 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) a závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s miernou, strednou a závažnou poruchou funkcie pečene sa pozorovalo 1,3-násobné, 2-násobné a 3,2-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu, v uvedenom poradí, oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Pre hodnotu C_{max} sa pozorovalo mierne 1,1-násobné, 1,1-násobné a 1,5-násobné zvýšenie, v uvedenom poradí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim si dialýzu a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou obličiek zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 1,25-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} a 1,46-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu oproti účastníkom s normálnou funkciou obličiek.

Iné osobitné populácie
Pohlavie nemalo vplyv na farmakokinetické vlastnosti larotrektinibu v klinicky významnom rozsahu. Nebolo k dispozícii dostatok údajov na preskúmanie možného vplyvu rasy na systémovú expozíciu larotrektinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémová toxicita sa hodnotila v štúdiách s denným perorálnym podávaním po dobu až 3 mesiacov potkanom a opiciam. Kožné lézie obmedzujúce dávku sa pozorovali len u potkanov a boli primárne zodpovedné za mortalitu a chorobnosť. U opíc sa nepozorovali žiadne kožné lézie.
Klinické príznaky gastrointestinálnej toxicity obmedzovali dávku u opíc. U potkanov sa pozorovala závažná toxicita (STD10) pri dávkach zodpovedajúcich 1- až 2-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. U opíc sa nepozorovala žiadna významná systémová toxicita pri dávkach, ktoré zodpovedajú > 10-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Embryotoxicita/teratogenita

Larotrektinib nebol teratogénny ani embryotoxický pri dennom podávaní počas obdobia organogenézy gravidným potkanom a králikom v dávkach toxických pre matku, t. j. zodpovedajúcich 32-násobku (u potkanov) a 16-násobku (u králikov) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib prechádza placentou u oboch druhov.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility s larotrektinibom. V 3-mesačných štúdiách toxicity nevykazoval larotrektinib žiadny histologický účinok na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc pri najvyšších testovaných dávkach zodpovedajúcich približne 7-násobku (u samcov potkanov) a 10-násobku (u samcov opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib navyše nevykazoval žiadny účinok na spermatogenézu u potkanov.

V 1-mesačnej štúdii s opakovanými dávkami u potkanov sa pozorovalo menej žltých teliesok, zvýšený výskyt anestru a znížená hmotnosť maternice s atrofiou maternice a tieto účinky boli reverzibilné. Počas 3-mesačných štúdií toxicity u potkanov a opíc pri dávkach zodpovedajúcich približne 3-násobku (u samíc potkanov) a 17-násobku (u samíc opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke sa nepozorovali žiadne účinky na samičie reprodukčné orgány.
Larotrektinib sa podával mláďatám potkanov od 7. do 70. postnatálneho dňa (PND). Pri vysokej úrovni dávok zodpovedajúcej 2,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke sa pozorovala úmrtnosť pred odstavením kojených mláďat (pred 21. PND). Účinky na rast a nervový systém sa pozorovali pri 0,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke. U samcov aj samíc mláďat bol pred ich odstavením pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti, pričom u samíc došlo na konci expozície po odstavení k jeho zvýšeniu, zatiaľ čo u samcov bol pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti aj po odstavení, bez zotavenia. Zníženie rastu samcov bolo spojené s oneskoreným dospievaním. Účinky na nervový systém (t. j. zmenená funkčnosť zadných končatín a pravdepodobne zvýšené zatváranie očných viečok) vykazovali čiastočný ústup. Na úrovni vysokých dávok sa hlásil aj pokles miery výskytu gravidít napriek normálnemu páreniu.

Genotoxicita a karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s larotrektinibom.
Larotrektinib nebol mutagénny v testoch bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) a v testoch *in vitro* mutagenézy u cicavcov. Larotrektinib bol negatívny v mikronukleovom teste *in vivo* u myší pri maximálnej tolerovanej dávke 500 mg/kg.

Farmakologická bezpečnosť

Farmakologická bezpečnosť larotrektinibu sa hodnotila v niekoľkých štúdiách *in vitro* a *in vivo*, ktoré hodnotili účinky na CV, CNS, respiračné a GI systémy u rôznych druhov. Larotrektinib nemal žiadny nežiaduci účinok na hemodynamické parametre a intervaly EKG u telemetricky monitorovaných opíc pri expozíciách (C_{max}), ktoré sú približne 6-násobkom terapeutických expozícií u ľudí. Larotrektinib nevykazoval u dospelých zvierat (potkanov, myší, opíc cynomolgus) pri expozícii (C_{max}) najmenej 7-krát vyššej ako je expozícia u ľudí žiadne neurobehaviorálne nálezy. Larotrektinib nemal žiadny účinok na respiračné funkcie u potkanov pri expozíciách (C_{max}), ktoré boli najmenej 8-násobkom terapeutickej expozície u ľudí. U potkanov spôsobil larotrektinib zrýchlený prechod črevami a zvýšenú žalúdočnú sekréciu a kyslosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E 171)

Farbivo potlače
šelak, bielený zbavený vosku
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
oxid titaničitý (E 171)
propylénglykol (E 1520)
dimetikón 1000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom so závitom s polyetylénovou (PE) zatavenou tesniacou vrstvou.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu s 56 tvrdými kapsulami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 295 mg sacharózy, 22 mg sorbitolu, 1,2 mg propylénglykolu a 0,2 mg metylparahydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry žltý až oranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VITRAKVI je ako monoterapia indikované na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK),
- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastázujúce, alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne spôsobila závažnú chorobnosť a
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4. a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom VITRAKVI musí byť začatá lekármi, ktorí majú skúsenosti s podávaním protinádorových terapií.

Pred začatím liečby liekom VITRAKVI sa má potvrdiť prítomnosť fúzie génov *NTRK* vo vzorke nádoru pomocou schváleného testu.

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka u dospelých je 100 mg larotrektinibu dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pediatrická populácia
Dávkovanie u pediatrických pacientov je založené na ploche povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov je 100 mg/m^2 larotrektinibu dvakrát denne, maximálne 100 mg na dávku, až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Vynechaná dávka
Ak pacient dávku vynechá, nemá užiť naraz dve dávky ako náhradu za vynechanú dávku. Pacienti majú užiť nasledujúcu dávku v nasledujúcom naplánovanom čase. Ak bude pacient po užití dávky vracať, nemá užiť ďalšiu dávku ako náhradu za vyvracanú dávku.

Úprava dávky
Pri všetkých nežiaducich reakciách 2. stupňa môže byť vhodné pokračovať v podávaní lieku, odporúča sa však dôkladné sledovanie, aby sa zaručilo, že sa nezhorší toxicita.

Pri všetkých nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, ktoré nesúvisia s abnormálnymivýsledkami pečeňových testov:
- Podávanie lieku VITRAKVI sa má prerušiť, kým nežiaduca reakcia neustúpi alebo kým sa nezlepší na východiskovú úroveň alebo na 1. stupeň. Ak reakcia ustúpi do 4 týždňov, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou.
- Ak nežiaduca reakcia neustúpi do 4 týždňov, podávanie lieku VITRAKVI sa má trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky	Dospelí a pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela aspoň 1,0 m^2	Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela menšou ako 1,0 m^2
Prvá	75 mg dvakrát denne	75 mg/m^2 dvakrát denne
Druhá	50 mg dvakrát denne	50 mg/m^2 dvakrát denne
Tretia	100 mg jedenkrát denne	25 mg/m^2 dvakrát denne[a]

[a] Pediatrickí pacienti na dávke 25 mg/m² dvakrát denne majú zostať na tejto dávke, aj keď sa plocha povrchu tela počas liečby zväčší na viac ako 1,0 m². Maximálna dávka má byť 25 mg/m² dvakrát denne pri tretej úprave dávky.

U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať liek VITRAKVI ani po troch úpravách dávky, sa má podávanie lieku VITRAKVI trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky v prípade abnormálnych výsledkov pečeňových testov počas liečby liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky a opatrenia pre liečbu liekom VITRAKVI pri abnormálnych výsledkoch pečeňových testov.

Laboratórne parametre	Odporúčané opatrenia
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 2. stupňa (> 3x ULN a ≤ 5x ULN)	- Majú sa vykonávať pravidelné sériové laboratórne vyšetrenia po zistení toxicity 2. stupňa až do jej ustúpenia za účelom stanovenia potreby prerušenia podávania alebo zníženia dávky.
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 3. stupňa (> 5x ULN a ≤ 20x ULN) alebo zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 4. stupňa (> 20x ULN) s hladinou bilirubínu < 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Pravidelne sa má sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Ak nežiaduca reakcia neustúpi, liečba sa má trvalo ukončiť.

	- Ak nežiaduca reakcia ustúpi, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou. Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa po opakovanom začatí liečby vyskytne zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST 4. stupňa, liečba sa má natrvalo ukončiť.
Hladiny ALT a/alebo AST ≥ 3x ULN s hladinou bilirubínu ≥ 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť a má sa pravidelne sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. - Má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby. - Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa liečba začne znovu, má sa začať s najbližšou nižšou dávkou. Po opakovanom začatí sa má pravidelne sledovať funkcia pečene. - Ak sa po opakovanom začatí liečby znova vyskytne nežiaduca reakcia, liečba sa má trvalo ukončiť.

ALT Alanínaminotrasferáza
AST Aspartátaminotrasferáza
ULN horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

Osobitné populácie

Starší pacienti
U starších pacientov sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) až závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa má počiatočná dávka lieku VITRAKVI znížiť o 50 %. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4
Ak je potrebné súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A4, dávka lieku VITRAKVI sa má znížiť o 50 %. Po ukončení podávania inhibítora po dobu 3 až 5 polčasov eliminácie sa má pokračovať v podávaní dávky lieku VITRAKVI užívanej pred začatím podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

VITRAKVI je určené na perorálne použitie.

VITRAKVI je dostupné vo forme kapsúl alebo perorálneho roztoku s ekvivalentnou perorálnou biologickou dostupnosťou a obidve liekové formy sú vzájomne zameniteľné.

Perorálny roztok sa má podávať do úst pomocou perorálnej striekačky s objemom 1 ml alebo 5 ml alebo enterálne pomocou nazogastrickej výživovej sondy.
- Na podávanie dávok nižších ako 1 ml sa má použiť 1 ml perorálna striekačka. Vypočítaný objem dávky sa má zaokrúhliť na najbližších 0,1 ml.
- Na podávanie dávok od 1 ml sa má použiť 5 ml perorálna striekačka. Objem dávky sa má vypočítať so zaokrúhlením na najbližších 0,2 ml.
- Pri podávaní nazogastrickou výživovou sondou sa liek VITRAKVI nemá miešať s výživovými prípravkami. Miešanie s výživovými prípravkami by mohlo viesť k upchatiu sondy.
- Pre pokyny na použitie perorálnych striekačiek a výživových sond pozri časť 6.6.

Perorálny roztok sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, ale nesmie sa užívať s grapefruitom ani grapefruitovým džúsom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť naprieč rôznymi typmi nádorov

Prínos lieku VITRAKVI bol preukázaný v jednoramenných klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazovali fúzie génu NTRK. Priaznivý účinok lieku VITRAKVI bol preukázaný na základe celkovej miery odpovede a trvania odpovede u obmedzeného počtu typu nádorov. Účinok môže byť kvantitatívne rozdielny podľa typu nádoru, ako aj súbežných genetických alterácií (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa má liek VITRAKVI použiť, iba ak neexistujú iné uspokojivé liečebné možnosti u ktorých bol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané (tj, nie sú žiadne uspokojivé možnosti liečby).

Neurologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali larotrektinib, boli hlásené neurologické reakcie vrátane závratu, poruchy chôdze a parestézie (pozri časť 4.8). K nástupu väčšiny neurologických reakcií došlo počas prvých troch mesiacov liečby. V závislosti od závažnosti a pretrvávania týchto príznakov sa má zvážiť prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie podávania lieku VITRAKVI (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov dostávajúcich larotrektinib boli hlásené abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane zvýšených hladín ALT, AST, alkalickej fosfatázy (ALP) a bilirubínu (pozri časť 4.8). K väčšine zvýšení hladín ALT a AST došlo do 3 mesiacov po začatí liečby. U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšenými hladinami ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšené hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN.
U pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových transamináz sa má na základe závažnosti prerušiť podávanie, upraviť dávka alebo natrvalo ukončiť liečba liekom VITRAKVI (pozri časť 4.2).
Má sa sledovať funkcia pečene vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu pred prvou dávkou, potom každé 2 týždne počas prvého mesiaca liečby, následne mesačne počas ďalších 6 mesiacov liečby a potom pravidelne počas liečby. U pacientov, u ktorých sa vyvinú zvýšenia hladín transamináz, je potrebné častejšie testovanie (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s CYP3A4/P-gp induktormi

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4/P-gp s liekom VITRAKVI z dôvodu rizika zníženej expozície. (pozri časť 4.5).

Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania lieku VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6).
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Dôležité informácie o niektorých zložkách

Sacharóza: môže byť škodlivá pre zuby. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.
Sorbitol: pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (*Hereditary Fructose Intolerance*, HFI) nesmú užívať tento liek.
Sodík: tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v 5 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
Propylénglykol: súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u novorodencov vyvolať závažné nežiaduce účinky.
Parahydroxybenzoát: môže spôsobiť alergické reakcie (potenciálne oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na larotrektinib

Účinok inhibítorov CYP3A, P-gp a BCRP na larotrektinib
Larotrektinib je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A a s inhibítormi P-gp a BCRP (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol alebo grapefruit) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu (pozri časť 4.2).
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s 200 mg dávkou itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A a inhibítor P-gp a BCRP) jedenkrát denne po dobu 7 dní zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 2,8-násobne a hodnotu AUC 4,3-násobne.
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s jednou 600 mg dávkou rifampicínu (inhibítor P-gp a BCRP) zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 1,8-násobne a hodnotu AUC 1,7-násobne.

Účinok induktora CYP3A a P-gp na larotrektinib
Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A a silnými induktormi P-gp (napr. karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín, rifabutín, rifampicín alebo ľubovník bodkovaný) môže znížiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu a je potrebné sa im vyhnúť (pozri časť 4.4).
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI so 600 mg dávkou rifampicínu (silný induktor CYP3A a P-gp) raz denne po dobu 11 dní znížilo hodnotu C_{max} larotrektinibu o 71 % a hodnotu AUC o 81 %. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku stredne silného induktora, ale očakáva sa zníženie expozície larotrektinibu.

Účinky larotrektinibu na iné látky

Účinok larotrektinibu na substráty CYP3A
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie lieku VITRAKVI (100 mg dvakrát denne po dobu 10 dní) zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC perorálneho midazolamu 1,7-násobne v porovnaní so samotným midazolamom, čo naznačuje, že larotrektinib je slabým inhibítorom CYP3A.
Pri súbežnom používaní substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus alebo takrolimus) je u pacientov užívajúcich VITRAKVI potrebná opatrnosť. Ak sa u pacientov užívajúcich VITRAKVI vyžaduje súbežné použitie týchto substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom, z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií sa môžu vyžadovať zníženia dávok substrátov CYP3A.

Účinok larotrektinibu na substráty CYP2B6
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib indukuje CYP2B6. Súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na iné substráty transportérov
In vitro štúdie ukázali, že larotrektinib je slabý inhibítor OATP1B1. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie na preskúmanie interakcií so substrátmi OATP1B1. Preto nie je možné vylúčiť, či môže súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi OATP1B1 (napr. valsartan, statíny) zvýšiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na substráty PXR regulovaných enzýmov
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib je slabý induktor PXR regulovaných enzýmov (napr. rodina CYP2C a UGT). Súbežné podávanie larotrektinibu s CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrátmi (napr. repaglinid, warfarín, tolbutamid alebo omeprazol) môže znížiť ich expozíciu.

Hormonálna antikoncepcia
V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. A preto je potrebné poučiť ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, aby navyše používali aj bariérovú metódu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe mechanizmu účinku nie je pri podávaní larotrektinibu gravidnej žene možné vylúčiť poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby liekom VITRAKVI absolvovať tehotenský test.
Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu. V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu je potrebné poučiť, aby navyše používali aj bariérovú metódu.
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití larotrektinibu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).
Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku VITRAKVI počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa larotrektinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.
Dojčenie má byť počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu 3 dní po poslednej dávke ukončené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku larotrektinibu na fertilitu. Pri štúdiách toxicity po opakovanom podávaní neboli pozorované žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VITRAKVI má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali larotrektinib, boli hlásené prípady závratu a únavy, väčšinou 1. a 2. stupňa počas prvých troch mesiacov liečby. To môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje počas tohto časového obdobia. Pacientov je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým nebudú mať dostatočnú istotu, že liečba liekom VITRAKVI ich nepriaznivo neovplyvňuje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 20 %) v poradí s klesajúcou frekvenciou boli zvýšená hladina ALT (33 %), zvýšená hladina AST (31 %), vracanie (28 %), anémia (27 %), zápcha (27 %), hnačka (25 %), nevoľnosť (23 %), únava (22 %) a závrat (20 %).
Väčšina nežiaducich reakcií bola 2. alebo 3. stupňa. 4. stupeň bol najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií v prípade zníženého počtu neutrofilov (2 %), zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, zníženého počtu leukocytov, zníženého počtu trombocytov, svalovej slabosti a zvýšenej hladiny alkalickej fosfatázy v krvi (každý < 1 %). Najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií bol 3. stupeň v prípade anémie (7 %), zvýšenia telesnej hmotnosti (4 %), hnačky (3 %), poruchy chôdze (1 %) a únavy, závratu, parestézie, nevoľnosti, myalgie a vracania (každá < 1 %).
K trvalému ukončeniu liečby liekom VITRAKVI z dôvodu nežiaducich reakcií, vzniknutých počas liečby a pripisovaných skúšanému lieku došlo u 2 % pacientov (2 prípady zníženého počtu neutrofilov, po 1 prípade zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, poruchy chôdze, vracania, svalovej slabosti, únavy a nevoľnosti). K väčšine nežiaducich reakcií vedúcich k zníženiu dávky došlo počas prvých troch mesiacov liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku VITRAKVI bola hodnotená u 335 pacientov s nádorom s pozitívnou fúziou TRK v jednom z troch prebiehajúcich klinických skúšaní; v klinickom skúšaní 1, 2 (“NAVIGATE”) a v klinickom skúšaní 3 (“SCOUT”) a po uvedení lieku na trh. Charakteristiky bezpečnostnej populácie pozostávali z pacientov s mediánom veku 39,0 rokov (rozsah: 0,1 až 90 rokov) pričom 37 % pacientov boli pediatrickí pacienti. V celej bezpečnostnej populácii (n=335) bol medián trvania liečby 14,5 mesiacov (rozsah: 0,0; 75,2 mesiacov).
Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov (n=335) liečených liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 3 a tabuľke 4.

Nežiaduce liekové reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov.
Skupiny frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).
V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (celková bezpečnostná populácia, n=335) a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Všetky stupne	3./4. stupeň[a]
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	
	časté	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia)[a]
	menej časté		znížený počet leukocytov (leukopénia)[a, b,] znížený počet trombocytov (trombocytopénia)[a]
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat	
	časté	porucha chôdze, parestézia	porucha chôdze
	menej časté		závrat, parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	
	časté	dysgeúzia[c]	hnačka
	menej časté		vracanie, nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	poškodenie pečene[d]	poškodenie pečene[a]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	myalgia	
	časté	svalová slabosť	
	menej časté		myalgia, svalová slabosť[a, b]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	
	menej časté		únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	
	časté	zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT)[a], zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)[a], zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)
	menej časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi[a, b]

[a] boli hlásené reakcie 4. stupňa

[b] pre každý stupeň bola frekvencia nižšia ako < 1 %
[c] nežiaduca reakcia dysgeúzia zahŕňa preferované termíny „dysgeúzia“ a „porucha chuti“
[d] zahŕňa prípady s hladinami ALT/AST ≥ 3x ULN a hladinami bilirubínu ≥ 2x ULN

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pediatrických pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (n = 124); všetky stupne

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Dojčatá a batoľatá (n=42)[a]**	**Deti (n=59)[b]**	**Adolescenti (n=23)[c]**	**Pediatrickí pacienti (n=124)**
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia) , znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia), znížený počet trombocytov (trombocytopénia)
	časté		znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	
Poruchy nervového systému	veľmi časté			závrat	
	časté	závrat	závrat, parestézia, porucha chôdze	parestézia, porucha chôdze	závrat, parestézia, porucha chôdze
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka
	časté		dysgeúzia		dysgeúzia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté		myalgia,	myalgia,	
	časté		svalová slabosť	svalová slabosť	myalgia, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	únava	únava	únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi
	časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	

[a] Dojčatá/batoľatá (28 dní až 23 mesiacov): bolo hlásených 5 nežiaducich reakcií 4. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia) a 2 zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy v krvi. Nežiaduce reakcie 3. stupňa zahŕňali 12 prípadov zníženého počtu neutrofilov (neutropénia), po 3 prípady anémie, zvýšenia hladiny ALT, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálne priberanie), po 2 prípady zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy, hnačky a vracania a 1 prípad zvýšenia hladiny AST.

[b] Deti (2 až 11 rokov): bola hlásená 1 nežiaduca reakcia 4. stupňa - znížený počet leukocytov (leukopénia). Bolo hlásených 6 prípadov nežiaducej reakcie 3. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia), po 2 prípady anémie a hnačky a po 1 prípade zvýšenia hladiny ALT, zvýšenia hladiny AST, porúch chôdze, vracania, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálneho priberania), parestézie a myalgie.

[c] Adolescenti (12 až < 18 rokov): Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie 4. stupňa. Pre reakcie 3. stupňa boli hlásené po 1 prípade únava, porucha chôdze a svalová slabosť.

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Neurologické reakcie
V celkovej bezpečnostnej databáze (n=335) sa pozorovala neurologická nežiaduca reakcia maximálne 3. alebo 4. stupňa, ktorá sa pozorovala u 10 (3 %) pacientov a zahŕňala poruchy chôdze (4 pacienti, 1 %), závrat (3 pacienti, < 1 %) a parestéziu (3 pacienti, < 1 %). Celková miera výskytu bola 20 % v prípade závratu, 7 % v prípade parestézie a 5 % v prípade poruchy chôdze. Neurologické reakcie vedúce k úprave dávky alebo prerušeniu liečby zahŕňali závrat (< 1 %) a parestéziu (< 1 %). Jeden pacient trvale ukončil liečbu kvôli poruche chôdze 3. stupňa. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli pacienti s dôkazom protinádorovej aktivity, ktorí vyžadovali zníženie dávky, schopní pokračovať v dávkovaní pri zníženej dávke a/alebo podľa rozpisu (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita
U pacientov liečených liekom VITRAKVI sa pozorovali abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu.
V databáze vyhodnotenia celkovej bezpečnosti (n=335) sa pozorovalo zvýšenie transamináz maximálne 4. stupňa v prípade zvýšenia hladiny ALT u 6 pacientov (2 %) a zvýšenie AST u 3 pacientov (1 %). 3. stupeň v prípade zvýšení hladín ALT sa pozoroval u 17 (5 %) pacientov a AST u 16 (5 %) pacientov. Väčšina zvýšení 3. stupňa bola prechodná a vyskytovala sa v prvých troch mesiacoch liečby a do 3. až 4. mesiaca sa znížila na 1. stupeň. Zvýšenie hladiny ALT 2. stupňa sa pozorovalo u 34 (10 %) pacientov a AST 2. stupňa u 32 (10 %) pacientov, zvýšenie hladiny ALT 1. stupňa sa pozorovalo u 157 (47 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST 1. stupňa sa pozorovalo u 158 (47 %) pacientov.
Zvýšenie hladiny ALT vedúce k úpravám dávky alebo prerušeniu liečby sa vyskytlo u 13 (5 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST vedúce k úpravám dávky u 12 (5 %) pacientov (pozri časť 4.4). Jeden pacient trvalo ukončil liečbu kvôli zvýšeniam ALT a AST 3. až 4. stupňa.
U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšeniami hladín ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšenia hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN. V niektorých prípadoch sa prerušilo podávanie lieku VITRAKVI a znovu sa začalo so zníženou dávkou, zatiaľ čo v iných prípadoch sa liečba natrvalo ukončila (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia
Z 335 pacientov liečených liekom VITRAKVI bolo 124 (37 %) pacientov vo veku od narodenia do < 18 rokov (n=13 vo veku od narodenia až < 3 mesiacov, n=4 vo veku ≥ 3 mesiacov až < 6 mesiacov, n=17 vo veku ≥ 6 mesiacov až < 12 mesiacov, n=8 vo veku ≥ 12 mesiacov až < 2 rokov, n=27 vo veku ≥ 2 rokov až < 6 rokov, n=32 vo veku ≥ 6 rokov až < 12 rokov, n=23 vo veku ≥ 12 rokov až < 18 rokov). Väčšina nežiaducich reakcií mala závažnosť 1. alebo 2. stupňa a ustúpila bez úpravy dávky lieku VITRAKVI alebo ukončenia liečby. Nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti boli vo všeobecnosti pozorované častejšie u pacientov vo veku < 6 rokov. Boli hlásené u 69 % pacientov od narodenia do < 3 mesiacov a u 48 % pacientov od ≥ 3 mesiacov do < 6 rokov. Znížený počet neutrofilov viedol podľa hlásení k vysadeniu skúšaného lieku, úprave dávkovania a prerušeniu dávkovania.

Starší pacienti
Z 335 pacientov v celej populácii na vyhodnotenie bezpečnosti, ktorí dostávali VITRAKVI, bolo 65 (19 %) pacientov vo veku 65 rokov a starších a 20 (6 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Bezpečnostný profil u starších pacientov (≥ 65 rokov) je konzistentný s profilom pozorovaným u mladších pacientov. Nežiaduca reakcia závrat (32 % oproti 28 % u všetkých dospelých pacientov), anémia (32 % oproti 25 % u všetkých dospelých pacientov), svalová slabosť (14 % oproti 11 % u všetkých dospelých pacientov) a porucha chôdze (8 % oproti 5 % u všetkých dospelých pacientov) boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním liekom VITRAKVI sú obmedzené. Príznaky predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania majú lekári nasadiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatickú liečbu (pozri časť 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, iné cytostatiká; ATC kód: L01EX12.

Mechanizmus účinku

Larotrektinib je adenozíntrifosfát (ATP) kompetetívny a selektívny inhibítor tropomyozínovej receptorovej kinázy (TRK), ktorý bol zámerne navrhnutý tak, aby sa zabránilo aktivite s necieľovými kinázami. Cieľom larotrektinibu je rodina TRK proteínov vrátane TRKA, TRKB a TRKC, ktoré sú kódované génmi *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3*, v uvedenom poradí. V širokom rozsahu testov purifikácie enzýmov larotrektinib inhiboval TRKA, TRKB a TRKC s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 11 nM. Jediná iná kinázová aktivita sa vyskytla pri 100-násobne vyšších koncentráciách. V *in vitro* a *in vivo* nádorových modeloch vykazoval larotrektinib protinádorovú aktivitu v bunkách s konštitutívnou aktiváciou proteínov TRK, ktorá bola následkom génových fúzií, delécie proteínovej regulačnej domény alebo v bunkách s nadmernou expresiou proteínu TRK.

Rámcové udalosti fúzie génov vyplývajúce z chromozomálnych preusporiadaní ľudských génov *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* vedú k tvorbe onkogénnych fúznych proteínov TRK. Tieto výsledné nové

chimérické onkogénne proteíny sú aberantne exprimované a podporujú konštitutívnu kinázovú aktivitu následne aktivujúcu výstupné bunkové signálne dráhy, ktoré sa podieľajú na proliferácii a prežívaní buniek vedúcich k nádorovému ochoreniu spôsobenému fúznymi proteínmi TRK.

Po progresii pri podávaní inhibítorov TRK boli pozorované mutácie spôsobujúce získanú rezistenciu. Larotrektinib mal minimálnu aktivitu v bunkových líniách s bodovými mutáciami v kinázovej doméne TRKA vrátane klinicky identifikovanej mutácie spôsobujúcej získanú rezistenciu, G595R. Bodové mutácie v kinázovej doméne TRKC s klinicky identifikovanou získanou rezistenciou na larotrektinib zahŕňajú G623R, G696A a F617L.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na larotrektinib nie sú známe. Z tohoto dôvodu nie je známe, či prítomnosť súbežného onkogénneho drivera naviac okrem fúzie génu NTRK, ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK. Meraný vplyv akejkoľvek súbežnej genómovej alterácie na účinnosť larotrektinibu je uvedený nižšie v texte (pozri časť Klinická účinnosť).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca
U 36 zdravých dospelých osôb, ktoré dostali jednorazové dávky v rozsahu od 100 mg do 900 mg, liek VITRAKVI nepredlžoval interval QT v žiadnom klinicky významnom rozsahu.
Dávka 200 mg zodpovedá maximálnej expozícii (C_{max}) podobnej expozícii pozorovanej pri podávaní larotrektinibu 100 mg dvakrát denne v ustálenom stave. Pri podávaní lieku VITRAKVI sa pozorovalo malé skrátenie intervalu QTcF s maximálnym priemerným účinkom pozorovaným medzi 3. a 24. hodinou po dosiahnutí C_{max}, s geometrickým priemerným skrátením intervalu QTcF od východiskovej hodnoty o -13,2 ms (rozsah -10 až -15,6 ms). Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

Klinická účinnosť

Prehľad štúdií
Účinnosť a bezpečnosť lieku VITRAKVI sa skúmali v troch multicentrických, otvorených, jednoramenných klinických štúdiách u dospelých a pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (tabuľka 5). Tieto štúdie stále prebiehajú.
Pacienti so zdokumentovanou fúziou génov *NTRK* a bez nej sa mohli zúčastniť štúdie 1 a štúdie 3 („SCOUT“). Predpokladom pre zaradenie pacientov do štúdie 2 („NAVIGATE“) bolo nádorové ochorenie s fúziou TRK. Súbor súhrnnej analýzy účinnosti zahŕňal 272 pacientov s nádorovým ochorením s fúziou TRK zaradených do týchto troch štúdií, ktorí mali merateľné ochorenie vyhodnotené metódou RECIST verzia 1.1, primárny nádor nezasahujúci CNS a dostali aspoň jednu dávku larotrektinibu k júlu 2022. Títo pacienti museli už absolvovať predchádzajúcu štandardnú liečbu príslušnú pre ich typ nádoru a štádium ochorenia, alebo podľa názoru skúšajúceho by museli podstúpiť radikálny chirurgický zákrok (ako napríklad amputácia končatiny, resekcia tváre alebo zákrok spôsobujúci paralýzu), prípadne u nich muselo byť nepravdepodobné, že by tolerovali dostupné štandardné liečby pokročilého štádia ochorenia alebo by z nich mali nejaký klinicky významný prínos.
Hlavnými kritériami výsledkov účinnosti boli celková miera odpovede (*Overall Response Rate,* ORR) a trvanie odpovede (*Duration of Response*, DOR), ktoré určovala zaslepená nezávislá revízna komisia (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC).
Okrem toho 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS a merateľným ochorením na začiatku štúdie bolo liečených v štúdii 2 („NAVIGATE“) a v štúdii 3 („SCOUT“). Štyridsať zo 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS absolvovali predchádzajúcu liečbu rakoviny (chirurgický zákrok, rádioterapia a/alebo predchádzajúca systémová terapia). Odpovede nádorového ochorenia na liečbu vyhodnocoval skúšajúci s použitím kritérií RANO alebo RECIST verzia 1.1.

Identifikácia fúzií génov *NTRK* sa opierala o vzorky tkanív pre metódy molekulárnych testov: sekvenovanie novej generácie (NGS) použité u 276 pacientov, polymerázová reťazová reakcia (PCR) použitá u 14 pacientov, fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) použitá u 18 pacientov a iné metódy testovania (sekvenovanie, nanoreťazec, Sangerovo sekvenovanie alebo chromozomálna mikromatica) použité u 5 pacientov.

Tabuľka 5: Klinické štúdie prispievajúce k analýzam účinnosti liečby solídnych a primárnych nádorov CNS

Názov, návrh a populácia pacientov štúdie	Dávka a forma lieku	Typy nádorov zahrnuté do analýzy účinnosti	n
Štúdia 1 NCT02122913 • Otvorená štúdia fázy 1 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca fáza vyžadovala nádory s fúziou génov *NTRK* • Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	Dávky až do 200 mg jedenkrát alebo dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Štítna žľaza (n=4) Slinná žľaza (n=3) GIST (n=2)[a] Sarkóm mäkkých tkanív (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Neznámy primárny karcinóm (n=1)	13
Štúdia 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 2 skúmajúca rôzne typy nádorov • Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku ≥ 12 rokov s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	100 mg dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Sarkóm mäkkých tkanív (n=27) Štítna žľaza (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] Slinná žľaza (n=22) Hrubé črevo (n=18) Primárny nádor CNS (n=15) Melanóm (n=8)[b] Pankreas (n=6) Prsník, nesekrečný (n=6)[b] Prsník, sekrečný (n=4) Cholangiokarcinóm (n=4) GIST (n=3)[a] Prostata (n=2) Slepé črevo, atypický karcinoidný karcinóm pľúc, kostný sarkóm, krčok maternice, pečeň[e], dvanástnik, vonkajší zvukovod[b], žalúdok, pažerák, SCLC[b, d], konečník, týmus, neznámy primárny karcinóm,urotelový karcinóm, maternica (každý n=1)	179

Štúdia 3 „SCOUT“ NCT02637687 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 1/2 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca kohorta fázy 2 vyžadovala prítomnosť pokročilých solídnych nádorov s fúziou génov *NTRK* vrátane lokálne pokročilého infantilného fibrosarkómu • Pediatrickí pacienti vo veku od ≥ 1 mesiaca do 21 rokov s pokročilým nádorovým ochorením alebo s primárnymi nádormi CNS	Dávky do 100 mg/m^2 dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Infantilný fibrosarkóm (n=49) Sarkóm mäkkých tkanív (n=39)[b] Primárny nádor CNS (n=26) Vrodený mezoblastický nefróm (n=2) Kostný sarkóm (n=2) Štítna žľaza (n=1) Melanóm (n=1) Prsník, sekrečný (n=1)	121
Celkový počet pacientov (n)[*]			313

[*] pozostáva z 272 pacientov s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu komisiou IRC a 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS (vrátane astrocytómu, gangliogliómu, glioblastómu, gliómu, glioneronálnych nádorov, neuronálnych a zmiešaných neuronálno-gliálnych nádorov a primitívneho neuro-ektodermálneho nádoru, nešpecifikované) s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu skúšajúcim

[a] GIST: gastrointestinálny stromálny nádor

[b] mozgové metastázy sa pozorovali u niektorých pacientov s nasledujúcimi typmi nádorov: pľúca (NSCLC, SCLC), štítna žľaza, melanóm, prsník (nesekrečný), vonkajší zvukovod a sarkóm mäkkého tkaniva

[c] NSCLC: nemalobunkový karcinóm pľúc

[d] SCLC: malobunkový karcinóm pľúc

[e] hepatocelulárny karcinóm

Východiskové charakteristiky pre 272 pacientov s pevnými nádormi s fúziou génov *NTRK* v súhrnnej analýze boli nasledovné: medián veku 41 rokov (rozsah 0 až 90 rokov), 35 % vo veku < 18 rokov a 65 % vo veku ≥ 18 rokov, 57 % belochov a 49 % mužov a ECOG PS 0 až 1 (89 %), 2 (9 %) alebo 3 (2 %). 92 % pacientov už predtým podstúpilo liečbu ich nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Z nich 72% podstúpilo predchádzajúcu systémovú terapiu s mediánom 1 predchádzajúceho systémového liečebného režimu. 26 % zo všetkých pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu. Z týchto 272 pacientov boli najčastejšie zastúpenými typmi nádorov sarkóm mäkkých tkanív (25 %), infantilný fibrosarkóm (18 %), karcinóm štítnej žľazy (11 %), karcinóm pľúc (10 %) a nádor slinných žliaz (9 %). Východiskové charakteristiky pre 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS s fúziou génov *NTRK* hodnotené skúšajúcim boli nasledovné: medián veku 11 rokov (rozsah 1 až 79 rokov), 28 pacientov vo veku < 18 rokov a 13 pacientov vo veku ≥ 18 rokov, 28 pacientov belochov a 20 pacientov mužského pohlavia a ECOG PS 0-1 (36 pacientov) alebo ECOG PS 2 (4 pacienti). Štyridsať (98 %) pacientov už predtým podstúpilo liečbu nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Medián podanej predchádzajúcej systémovej liečby (režimu) bol 1.

Výsledky hodnotenia účinnosti

Súhrnné výsledky účinnosti pre celkovú mieru odpovede, trvanie odpovede a čas do prvej odpovede, v primárnej analýze populácie (n=272) a s post-hoc pridaním primárnych nádorov CNS (n=41) sú zahrnuté v súhrnnej populácii (n=313), sú uvedené v tabuľke 6 a tabuľke 7.

Tabuľka 6: Súhrnné výsledky účinnosti v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS a bez nich

Parameter účinnosti	Analýza v prípade solídnych nádorov bez primárnych nádorov CNS (n=272)[a]	Analýza v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS (n=313)[a, b]
Celková miera odpovede (ORR) % (n) [95 % IS]	67 % (182) [61, 72]	61 % (191) [55, 66]
Úplná odpoveď (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patologická úplná odpoveď[c]	5 % (13)	4 % (13)
Čiastočná odpoveď (PR)	39 % (107)	37 % (115)
Čas do prvej odpovede (medián, mesiace) [rozsah]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvanie odpovede (medián, mesiace) [rozsah] % s trvaním ≥ 12 mesiacov % s trvaním ≥ 24 mesiacov % s trvaním ≥ 36 mesiacov	43,3 [0,0+; 65,4+] 80 % 66 % 54 %	41,5 [0,0+; 65,4+] 79 % 64 % 52 %

+ označuje trvajúcu odpoveď

[a] Analýza vykonaná nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST verzie 1.1 pre solídne nádory s výnimkou primárnych nádorov CNS (272 pacientov).

[b] Vyhodnotenie skúšajúcim pomocou kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1 pre primárne nádory CNS (41 pacientov).

[c] Patologická CR bola CR, ktorú dosiahli pacienti liečení larotrektinibom a následne podstúpili chirurgickú resekciu so žiadnymi životaschopnými nádorovými bunkami a negatívnymi okrajmi pri pochirurgickom patologickom hodnotení. Najlepšia predchirurgická odpoveď pre týchto pacientov bola reklasifikovaná patologická CR po chirurgickom zákroku podľa RECIST verzie 1.1.

Tabuľka 7: Celková miera odpovede podľa typu nádoru

Typ nádoru	Pacienti (n=313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % IS	mesiace			Rozsah (mesiace)
				⩾ 12	⩾ 24	≥ 36	
Sarkóm mäkkých tkanív	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilný fibrosarkóm	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primárny nádor CNS	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štítna žľaza	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pľúca	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Slinná žľaza	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4, 59,1+
Hrubé črevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Prsník	11						
nesekrečný[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekrečný[b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanóm	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinálny stromálny nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kostný sarkóm	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Vrodený mezoblastický nefróm	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29.4+, 44,5

DOR: trvanie odpovede
NR: nedosiahnuté
* pre nasledujúce typy nádorov nie sú k dispozícii žiadne údaje: cholangiokarcinóm (N=4), prostata, neznámy primárny karcinóm (každý n=2), slepé črevo, krčok maternice, pečeň, dvanástnik, vonkajší zvukovod, žalúdok, pažerák, konečník, týmus, urotel, maternica (každý n=1)
+ označuje trvajúcu odpoveď

[a] hodnotená na základe analýzy vykonanej nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST 1.1 pre všetky typy nádorov okrem pacientov s primárnym nádorom CNS, ktorí boli hodnotení na základe hodnotenia skúšajúcich použitím kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1
[b] 3 s úplnou odpoveďou, 1 s čiastočnou odpoveďou
[c] 1 s úplnou odpoveďou, 2 s čiastočnými odpoveďami

Z dôvodu zriedkavosti výskytu nádorového ochorenia s fúziou TRK boli pacienti skúmaní v rámci viacerých typov nádorov s limitovaným počtom pacientov v prípade niektorých typov nádorov, čo spôsobilo nejednoznačnosť v odhade celkovej odpovede podľa typu nádoru. ORR pre celkovú populáciu nemusí zodpovedať očakávanej odpovedi u jednotlivých typov nádorov.

V subpopulácii dospelých (n=178) bola ORR 58 %. V pediatrickej subpopulácii (n=94) bola ORR 84 %.

U 238 pacientov so širokou molekulárnou charakterizáciou pred liečbou larotrektinibom, bola celková miera odpovede 52 % u 128 pacientov, ktorí mali naviac aj iné genomické alterácie okrem fúzie génu NTRK a u 110 pacientov bez iných genomických alterácií bola celková miera odpovede 76 %.

Súhrnná primárna analýza

Súhrnná primárna analýza pozostávala zo 272 pacientov a nezahŕňala primárne nádory CNS. Medián trvania liečby pred progresiou ochorenia bol 19,6 mesiacov (rozsah: 0,10 až 75,2 mesiacov) na základe údajov z júla 2022 (ukončenie získavania údajov). 57 % pacientov dostávalo VITRAKVI po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie, 34 % dostávalo VITRAKVI po dobu 24 mesiacov alebo dlhšie a 21 % dostávalo VITRAKVI po dobu 36 mesiacov alebo dlhšie,s následnými kontrolami pokračujúcimi v čase analýzy.
V čase analýzy bol medián trvania odpovede 43,3 mesiacov (rozsah: 0,0+ až 65,4+ mesiacov), pričom odhadom trvalo 80 % [95 % IS: 74, 86] odpovedí 12 mesiacov alebo dlhšie, 66 % odpovedí [95% IS: 58, 74] trvalo 24 mesiacov alebo dlhšie a 51 % odpovedí [95% IS: 42, 60] trvalo 36 mesiacov alebo dlhšie. 86 % [95 % IS: 82, 90] liečených pacientov bolo jeden rok po začatí liečby nažive, 77 % [95 % IS: 72, 82] bolo dva roky po začatí liečby nažive a 72 % [95 % IS: 66, 78] tri roky s ešte nedosiahnutým mediánom celkového prežívania. Medián prežívania bez progresie bol 30,8 mesiacov v čase analýzy, s mierou prežívania bez progresie 65 % [95 % IS: 59, 71] po 1 roku, 56 % [95% IS: 49, 62] po 2 rokoch a 43 % [95 % IS: 36, 50] po 3 rokoch.
Medián zmeny veľkosti nádoru v súhrnnej primárnej analýze predstavoval zmenšenie o 79 %.

Pacienti s primárnymi nádormi CNS

V čase ukončenia získavania údajov z 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS bola pozorovaná potvrdená odpoveď u 9 pacientov (22 %), pričom 1 zo 41 pacientov (2 %) mal úplnú odpoveď a 8 pacientov (20 %) malo čiastočnú odpoveď. Ďalších 20 pacientov (49 %) malo stabilné ochorenie. 12 pacienti (29 %) mali progresívne ochorenie. V čase ukončenia získavania údajov bola doba liečby v rozsahu od 1,7 do 50,9 mesiacov a u 13 zo 41 pacientov stále prebiehala, pričom jeden z týchto pacientov dostával liečbu po progresii ochorenia.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich kapsuly VITRAKVI sa maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) larotrektinibu dosiahli približne 1 hodinu po podaní dávky. Polčas ($t_{½}$) je približne 3 hodiny a ustálený stav sa dosiahne do 8 dní pri 1,6-násobnej systémovej akumulácii. Pri odporúčanej dávke 100 mg užívanej dvakrát denne boli u dospelých v ustálenom stave aritmetický priemer (± štandardná odchýlka) C_{max} 914 ± 445 ng/ml a denná hodnota AUC 5 410 ± 3 813 ng*h/ml. *In vitro* štúdie naznačujú, že larotrektinib nie je substrátom pre OATP1B1 ani pre OATP1B3.

In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto CYP.
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje transportéry BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ani MATE2-K a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto transportérov.

Absorpcia

VITRAKVI je dostupný vo forme kapsúl a perorálneho roztoku.
Priemerná absolútna biologická dostupnosť larotrektinibu bola 34 % (rozsah: 32 % až 37 %) po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg. U zdravých dospelých osôb bola hodnota AUC larotrektinibu podaného vo forme perorálneho roztoku podobná ako v prípade kapsuly, s hodnotou C_{max} 36 % vyššou v prípade perorálneho roztoku.
U zdravých osôb, ktorým sa podával VITRAKVI po jedle s vysokým obsahom tukov a kalórií, sa v porovnaní s hodnotami C_{max} a AUC pri podávaní po noci nalačno hodnota C_{max} larotrektinibu znížila o približne 35 % a nedošlo k žiadnemu vplyvu na AUC.

Účinok látok zvyšujúcich žalúdočné pH na larotrektinib
Rozpustnosť larotrektinibu je závislá od pH. *In vitro* štúdie ukazujú, že v kvapalných objemoch významných pre gastrointestinálny (GI) trakt je larotrektinib úplne rozpustný v celom rozsahu pH GI traktu. Preto nie je pravdepodobné, že by látky meniace pH ovplyvňovali larotrektinib.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem larotrektinibu u zdravých dospelých osôb bol 48 l po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou. Naviazanie larotrektinibu na ľudské plazmatické bielkoviny *in vitro* bolo približne 70 % a bolo nezávislé od koncentrácie lieku. Pomer koncentrácií lieku v krvi k plazme bol približne 0,9.

Biotransformácia

Larotrektinib sa metabolizoval najmä prostredníctvom CYP3A4/5 *in vitro*. Po perorálnom podaní jednej 100 mg dávky rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám boli hlavnými rádioaktívnymi zložkami lieku v krvnom obehu nezmenený larotrektinib (19 %) a O-glukuronid, ktorý vzniká po strate podielu hydroxypyrolidínovej močoviny (26 %).

Eliminácia

Polčas larotrektinibu v plazme u pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa VITRAKVI podávalo v dávke 100 mg dvakrát denne, bol približne 3 hodiny. Priemerný klírens (CL) larotrektinibu bol približne 34 l/h po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou VITRAKVI.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní 100 mg rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám sa 58 % z podanej rádioaktivity vylúčilo v stolici a 39 % sa vylúčilo v moči a keď bola podaná dávka i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou larotrektinibu, 35 % z podanej rádioaktivity sa vylúčilo v stolici a 53 % sa vylúčilo v moči. Podiel vylúčený vo forme nezmeneného lieku v moči predstavoval 29 % po podaní dávky i.v. mikrotracera, čo naznačuje, že priame vylučovanie obličkami predstavovalo 29 % z celkového klírensu.

Linearita/nelinearita

Plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) larotrektinibu po jednorazovej dávke u zdravých dospelých osôb boli až do 400 mg úmerné dávke a pri dávkach 600 až 900 mg boli mierne vyššie ako úmerné.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti
Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz, expozície (C_{max} a AUC) u pediatrických pacientov pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2 s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne bola expozícia vyššia ako u dospelých (≥ 18 ročných) u ktorých bola podávaná dávka 100 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 8). Údaje, ktoré určujú expozíciu u malých detí (vo veku 1 mesiac až < 2 roky) pri odporúčanej dávke sú obmedzené (n=40).

Tabuľka 8: Expozícia (C_{max} a AUC na deň 1[a]) u pacientov rozdelených do vekových skupín pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2, s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne

Veková skupina	**n=348[b]**	**Násobný rozdiel v porovnaní s pacientmi vo veku ≥ 18 rokov[c]**	
		C_{max}	**AUC[a]**
1 až < 3 mesiace	9	4,2	4,5
3 až < 6 mesiacov	4	2,6	2,5
6 až < 12 mesiacov	18	2,5	1,9
1 až < 2 roky	9	2,0	1,4
2 až < 6 rokov	31	2,0	1,4
6 až < 12 rokov	26	1,5	1,2
12 až < 18 rokov	27	1,2	1,0
≥ 18 rokov	224	1,0	1,0

[a] plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času počas 24 hodín v deň 1
[b] počet pacientov získaných z údajov k 26. novembru 2020
[c] násobný rozdiel je pomer uvedenej vekovej skupiny k skupine ≥ 18 rokov. Násobný rozdiel 1 sa rovná žiadnemu rozdielu.

Starší pacienti
Údaje o starších pacientoch sú obmedzené. Farmakokinetické údaje sú k dispozícii len u 2 pacientov starších ako 65 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) a závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s miernou, strednou a závažnou poruchou funkcie pečene sa pozorovalo 1,3-násobné, 2-násobné a 3,2-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu, v uvedenom poradí, oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Pre hodnotu C_{max} sa pozorovalo mierne 1,1-násobné, 1,1-násobné a 1,5-násobné zvýšenie, v uvedenom poradí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim si dialýzu a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou obličiek zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 1,25-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} a 1,46-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu oproti účastníkom s normálnou funkciou obličiek.

Iné osobitné populácie
Pohlavie nemalo vplyv na farmakokinetické vlastnosti larotrektinibu v klinicky významnom rozsahu. Nebolo k dispozícii dostatok údajov na preskúmanie možného vplyvu rasy na systémovú expozíciu larotrektinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémová toxicita sa hodnotila v štúdiách s denným perorálnym podávaním po dobu až 3 mesiacov potkanom a opiciam. Kožné lézie obmedzujúce dávku sa pozorovali len u potkanov a boli primárne zodpovedné za mortalitu a chorobnosť. U opíc sa nepozorovali žiadne kožné lézie.
Klinické príznaky gastrointestinálnej toxicity obmedzovali dávku u opíc. U potkanov sa pozorovala závažná toxicita (STD10) pri dávkach zodpovedajúcich 1- až 2-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. U opíc sa nepozorovala žiadna významná systémová toxicita pri dávkach, ktoré zodpovedajú > 10-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Embryotoxicita/teratogenita

Larotrektinib nebol teratogénny ani embryotoxický pri dennom podávaní počas obdobia organogenézy gravidným potkanom a králikom v dávkach toxických pre matku, t. j. zodpovedajúcich 32-násobku (u potkanov) a 16-násobku (u králikov) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib prechádza placentou u oboch druhov.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility s larotrektinibom. V 3-mesačných štúdiách toxicity nevykazoval larotrektinib žiadny histologický účinok na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc pri najvyšších testovaných dávkach zodpovedajúcich približne 7-násobku (u samcov potkanov) a 10-násobku (u samcov opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib navyše nevykazoval žiadny účinok na spermatogenézu u potkanov.

V 1-mesačnej štúdii s opakovanými dávkami u potkanov sa pozorovalo menej žltých teliesok, zvýšený výskyt anestru a znížená hmotnosť maternice s atrofiou maternice a tieto účinky boli reverzibilné. Počas 3-mesačných štúdií toxicity u potkanov a opíc pri dávkach zodpovedajúcich približne 3-násobku (u samíc potkanov) a 17-násobku (u samíc opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke sa nepozorovali žiadne účinky na samičie reprodukčné orgány.
Larotrektinib sa podával mláďatám potkanov od 7. do 70. postnatálneho dňa (PND). Pri vysokej úrovni dávok zodpovedajúcej 2,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke sa pozorovala

úmrtnosť pred odstavením kojených mláďat (pred 21. PND). Účinky na rast a nervový systém sa pozorovali pri 0,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke. U samcov aj samíc mláďat bol pred ich odstavením pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti, pričom u samíc došlo na konci expozície po odstavení k jeho zvýšeniu, zatiaľ čo u samcov bol pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti aj po odstavení, bez zotavenia. Zníženie rastu samcov bolo spojené s oneskoreným dospievaním. Účinky na nervový systém (t. j. zmenená funkčnosť zadných končatín a pravdepodobne zvýšené zatváranie očných viečok) vykazovali čiastočný ústup. Na úrovni vysokých dávok sa hlásil aj pokles miery výskytu gravidít napriek normálnemu páreniu.

Genotoxicita a karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s larotrektinibom.
Larotrektinib nebol mutagénny v testoch bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) a v testoch *in vitro* mutagenézy u cicavcov. Larotrektinib bol negatívny v mikronukleovom teste *in vivo* u myší pri maximálnej tolerovanej dávke 500 mg/kg.

Farmakologická bezpečnosť

Farmakologická bezpečnosť larotrektinibu sa hodnotila v niekoľkých štúdiách *in vitro* a *in vivo*, ktoré hodnotili účinky na CV, CNS, respiračné a GI systémy u rôznych druhov. Larotrektinib nemal žiadny nežiaduci účinok na hemodynamické parametre a intervaly EKG u telemetricky monitorovaných opíc pri expozíciách (C_{max}), ktoré sú približne 6-násobkom terapeutických expozícií u ľudí. Larotrektinib nevykazoval u dospelých zvierat (potkanov, myší, opíc cynomolgus) pri expozícii (C_{max}) najmenej 7-krát vyššej ako je expozícia u ľudí žiadne neurobehaviorálne nálezy. Larotrektinib nemal žiadny účinok na respiračné funkcie u potkanov pri expozíciách (C_{max}), ktoré boli najmenej 8-násobkom terapeutickej expozície u ľudí. U potkanov spôsobil larotrektinib zrýchlený prechod črevami a zvýšenú žalúdočnú sekréciu a kyslosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
sacharóza
hydroxypropylbetadex 0.69
glycerol (E 422)
sorbitol (E 420)
citrát sodný (E 331)
dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E 339)
kyselina citrónová (E 330)
propylénglykol (E 1520)
sorbát draselný (E 202)
metylparahydroxybenzoát (E 218)
príchuť citrusových plodov
prírodné ochucovadlo

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: 30 dní.
Uchovávajte v chladničke (2°C–8°C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C–8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárového skla (typu III) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom so závitom s polyetylénovou (PE) tesniacou fóliou.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu so 100 ml perorálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

<u>Pokyny na použitie:</u>

Perorálna striekačka

- Použite vhodnú perorálnu striekačku s označením CE a adaptér fľašky (s priemerom 28 mm).
    - Pre objemy menšie ako 1 ml použite 1 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,1 ml.
    - Pre objemy od 1 ml použite 5 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,2 ml.
- Otvorte fľašu: stlačte viečko fľaše a otočte ho proti smeru hodinových ručičiek.
- Vložte adaptér fľašky do hrdla fľaše a uistite sa, že je dobre pripevnený.
- Vezmite perorálnu striekačku a uistite sa, či je piest úplne stlačený. Vložte perorálnu striekačku do otvoru v adaptéri. Fľašu prevráťte hore dnom.
- Potiahnutím piestu nadol naplňte perorálnu striekačku malým množstvom roztoku a potom stlačením piestu smerom nahor odstráňte všetky bubliny. Potiahnite piest smerom nadol k značke na stupnici zodpovedajúcej predpísanému množstvu v ml.
- Prevráťte fľašu do pôvodnej polohy a vytiahnite perorálnu striekačku z fľašového adaptéra.
- Pomaly stláčajte piest, pričom smerujte kvapalinu na vnútornú stranu líca, aby sa umožnilo prirodzené prehĺtanie.
- Zavrite fľašu pôvodným viečkom fľaše (adaptér ponechajte na mieste).

Nasogastrická výživová sonda

- Použite vhodnú nazogastrickú výživovú sondu. Vonkajší priemer nazogastrickej výživovej sondy sa má zvoliť na základe charakteristík pacienta. Typické priemery sond, dĺžky sond a odvodené plniace objemy sú uvedené v tabuľke 9.
- Podávania výživy sa má zastaviť a sonda sa má prepláchnuť aspoň 10 ml vody. Poznámka: Pozri výnimky týkajúce sa novorodencov a pacientov s obmedzeniami podávania tekutín v odstavci nižšie.
- Na podávanie lieku VITRAKVI do nazogastrickej výživovej sondy sa má použiť vhodná striekačka.
  Sonda sa má znova prepláchnuť aspoň 10 ml vody, aby sa zaručilo podanie lieku VITRAKVI a vyčistenie sondy.
  Novorodenci a deti s obmedzeniami podávania tekutín môžu vyžadovať pri podávaní lieku VITRAKVI minimálny preplachovací objem 0,5 až 1 ml alebo prepláchnutie vzduchom.
- Znova začnite podávať výživu.

Tabuľka 9: Odporúčané rozmery sond podľa vekovej skupiny

Pacient	Priemer sondy na podávanie štandardnej výživy	Priemer sondy na podávanie výživy s vysokou hustotou	Dĺžka sondy (cm)	Plniaci objem sondy (ml)
Novorodenci	4–5 FR	6 FR	40–50	0,25–0,5
Deti	6 FR	8 FR	50–80	0,7–1,4
Dospelí	8 FR	10 FR	80–120	1,4–4,2

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 2 mg benzoanu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Bezfarebný až žltý alebo oranžový alebo červený alebo hnedastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VITRAKVI je ako monoterapia indikované na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi s fúziou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK),
- ktorí majú ochorenie, ktoré je lokálne pokročilé, metastázujúce, alebo ktorého chirurgická resekcia by pravdepodobne spôsobila závažnú chorobnosť a
- pre ktorých neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby (pozri časti 4.4. a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom VITRAKVI musí byť začatá lekármi, ktorí majú skúsenosti s podávaním protinádorových terapií.

Pred začatím liečby liekom VITRAKVI sa má potvrdiť prítomnosť fúzie génov *NTRK* vo vzorke nádoru pomocou schváleného testu.

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka u dospelých je 100 mg larotrektinibu dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pediatrická populácia
Dávkovanie u pediatrických pacientov je založené na ploche povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov je 100 mg/m^2 larotrektinibu dvakrát denne, maximálne 100 mg na dávku, až do progresie ochorenia alebo až kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Vynechaná dávka
Ak pacient dávku vynechá, nemá užiť naraz dve dávky ako náhradu za vynechanú dávku. Pacienti majú užiť nasledujúcu dávku v nasledujúcom naplánovanom čase. Ak bude pacient po užití dávky vracať, nemá užiť ďalšiu dávku ako náhradu za vyvracanú dávku.

Úprava dávky
Pri všetkých nežiaducich reakciách 2. stupňa môže byť vhodné pokračovať v podávaní lieku, odporúča sa však dôkladné sledovanie, aby sa zaručilo, že sa nezhorší toxicita.

Pri všetkých nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, ktoré nesúvisia s abnormálnymi výsledkami pečeňových testov:
- Podávanie lieku VITRAKVI sa má prerušiť, kým nežiaduca reakcia neustúpi alebo kým sa nezlepší na východiskovú úroveň alebo na 1. stupeň. Ak reakcia ustúpi do 4 týždňov, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou.
- Ak nežiaduca reakcia neustúpi do 4 týždňov, podávanie lieku VITRAKVI sa má trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky lieku VITRAKVI pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky	Dospelí a pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela aspoň 1,0 m^2	Pediatrickí pacienti s plochou povrchu tela menšou ako 1,0 m^2
Prvá	75 mg dvakrát denne	75 mg/m^2 dvakrát denne
Druhá	50 mg dvakrát denne	50 mg/m^2 dvakrát denne
Tretia	100 mg jedenkrát denne	25 mg/m^2 dvakrát denne[a]

[a] Pediatrickí pacienti na dávke 25 mg/m^2 dvakrát denne majú zostať na tejto dávke, aj keď sa plocha povrchu tela počas liečby zväčší na viac ako 1,0 m^2. Maximálna dávka má byť 25 mg/m^2 dvakrát denne pri tretej úprave dávky.

U pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať liek VITRAKVI ani po troch úpravách dávky, sa má podávanie lieku VITRAKVI trvalo ukončiť.

Odporúčané úpravy dávky v prípade abnormálnych výsledkov pečeňových testov počas liečby liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky a opatrenia pre liečbu liekom VITRAKVI pri abnormálnych výsledkoch pečeňových testov.

Laboratórne parametre	Odporúčané opatrenia
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 2. stupňa (> 3x ULN a ≤ 5x ULN)	- Majú sa vykonávať pravidelné sériové laboratórne vyšetrenia po zistení toxicity 2. stupňa až do jej ustúpenia za účelom stanovenia potreby prerušenia podávania alebo zníženia dávky.
Zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 3. stupňa (> 5x ULN a ≤ 20x ULN) alebo zvýšenia hladín ALT a/alebo AST 4. stupňa (>20x ULN) s hladinou bilirubínu < 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Pravidelne sa má sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. Ak nežiaduca reakcia neustúpi, liečba sa má trvalo ukončiť. - Ak nežiaduca reakcia ustúpi, má sa znova začať v podávaní lieku s najbližšou upravenou dávkou. Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa po opakovanom začatí liečby vyskytne zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST 4. stupňa, liečba sa má natrvalo ukončiť.
Hladiny ALT a/alebo AST ≥ 3x ULN s hladinou bilirubínu ≥ 2x ULN	- Liečba sa má prerušiť a má sa pravidelne sledovať funkcia pečene až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo kým sa hodnota nevráti na východiskovú úroveň. - Má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby. - Liečba sa má znovu začať len u pacientov, u ktorých prínos prevyšuje riziko. - Ak sa liečba začne znovu, má sa začať s najbližšou nižšou dávkou. Po opakovanom začatí sa má pravidelne sledovať funkcia pečene. - Ak sa po opakovanom začatí liečby znova vyskytne nežiaduca reakcia, liečba sa má trvalo ukončiť.

ALT Alanínaminotrasferáza
AST Aspartátaminotrasferáza
ULN horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)

<u>Osobitné populácie</u>

Starší pacienti
U starších pacientov sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) až závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa má počiatočná dávka lieku VITRAKVI znížiť o 50 %. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4
Ak je potrebné súbežné podávanie so silným inhibítorom CYP3A4, dávka lieku VITRAKVI sa má znížiť o 50 %. Po ukončení podávania inhibítora po dobu 3 až 5 polčasov eliminácie sa má pokračovať v podávaní dávky lieku VITRAKVI užívanej pred začatím podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

VITRAKVI je určené na perorálne použitie.

VITRAKVI je dostupné vo forme kapsúl alebo perorálneho roztoku s ekvivalentnou perorálnou biologickou dostupnosťou a obidve liekové formy sú vzájomne zameniteľné.

Perorálny roztok sa má podávať do úst pomocou perorálnej striekačky s objemom 1 ml alebo 5 ml alebo enterálne pomocou nazogastrickej výživovej sondy.
- Na podávanie dávok nižších ako 1 ml sa má použiť 1 ml perorálna striekačka. Vypočítaný objem dávky sa má zaokrúhliť na najbližších 0,1 ml.
- Na podávanie dávok od 1 ml sa má použiť 5 ml perorálna striekačka. Objem dávky sa má vypočítať so zaokrúhlením na najbližších 0,2 ml.
- Pri podávaní nazogastrickou výživovou sondou sa liek VITRAKVI nemá miešať s výživovými prípravkami. Miešanie s výživovými prípravkami by mohlo viesť k upchatiu sondy.
- Pre pokyny na použitie perorálnych striekačiek a výživových sond pozri časť 6.6.

Perorálny roztok sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, ale nesmie sa užívať s grapefruitom ani grapefruitovým džúsom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť naprieč rôznymi typmi nádorov

Prínos lieku VITRAKVI bol preukázaný v jednoramenných klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazovali fúzie génu NTRK. Priaznivý účinok lieku VITRAKVI bol preukázaný na základe celkovej miery odpovede a trvania odpovede u obmedzeného počtu typu nádorov. Účinok môže byť kvantitatívne rozdielny podľa typu nádoru, ako aj súbežných genetických alterácií (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa má liek VITRAKVI použiť, iba ak neexistujú iné uspokojivé liečebné možnosti u ktorých bol preukázaný klinický prínos alebo ak takéto možnosti liečby boli vyčerpané (tj, nie sú žiadne uspokojivé možnosti liečby).

Neurologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali larotrektinib, boli hlásené neurologické reakcie vrátane závratu, poruchy chôdze a parestézie (pozri časť 4.8). K nástupu väčšiny neurologických reakcií došlo počas prvých troch mesiacov liečby. V závislosti od závažnosti a pretrvávania týchto príznakov sa má zvážiť prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie podávania lieku VITRAKVI (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov dostávajúcich larotrektinib boli hlásené abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane zvýšených hladín ALT, AST, alkalickej fosfatázy (ALP) a bilirubínu (pozri časť 4.8). K väčšine zvýšení hladín ALT a AST došlo do 3 mesiacov po začatí liečby. U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšenými hladinami ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšené hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN.
U pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových transamináz sa má na základe závažnosti prerušiť podávanie, upraviť dávka alebo natrvalo ukončiť liečba liekom VITRAKVI (pozri časť 4.2).
Má sa sledovať funkcia pečene vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu pred prvou dávkou, potom každé 2 týždne počas prvého mesiaca liečby, následne mesačne počas ďalších 6 mesiacov liečby a potom pravidelne počas liečby. U pacientov, u ktorých sa vyvinú zvýšenia hladín transamináz, je potrebné častejšie testovanie (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s CYP3A4/P-gp induktormi

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4/P-gp s liekom VITRAKVI z dôvodu rizika zníženej expozície. (pozri časť 4.5).

Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania lieku VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6).
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Dôležité informácie o niektorých zložkách

Benzoan sodný: tento liek obsahuje 2 mg benzoanu sodného v 1 ml.
Sodík: tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v 5 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na larotrektinib

Účinok inhibítorov CYP3A, P-gp a BCRP na larotrektinib
Larotrektinib je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A a s inhibítormi P-gp a BCRP (napr. atazanavir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycín, troleandomycín, vorikonazol alebo grapefruit) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu (pozri časť 4.2).
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s 200 mg dávkou itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A a inhibítor P-gp a BCRP) jedenkrát denne po dobu 7 dní zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 2,8-násobne a hodnotu AUC 4,3-násobne.
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI s jednou 600 mg dávkou rifampicínu (inhibítor P-gp a BCRP) zvýšilo hodnotu C_{max} larotrektinibu 1,8-násobne a hodnotu AUC 1,7-násobne.

Účinok induktora CYP3A a P-gp na larotrektinib
Súbežné podávanie lieku VITRAKVI so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A a silnými induktormi P-gp (napr. karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín, rifabutín, rifampicín alebo ľubovník bodkovaný) môže znížiť plazmatické koncentrácie larotrektinibu a je potrebné sa im vyhnúť (pozri časť 4.4).

Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie jednej 100 mg dávky lieku VITRAKVI so 600 mg dávkou rifampicínu (silný induktor CYP3A a P-gp) raz denne po dobu 11 dní znížilo hodnotu C_{max} larotrektinibu o 71 % a hodnotu AUC o 81 %. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku stredne silného induktora, ale očakáva sa zníženie expozície larotrektinibu.

Účinky larotrektinibu na iné látky

Účinok larotrektinibu na substráty CYP3A
Klinické údaje u zdravých dospelých osôb naznačujú, že súbežné podávanie lieku VITRAKVI (100 mg dvakrát denne po dobu 10 dní) zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC perorálneho midazolamu 1,7-násobne v porovnaní so samotným midazolamom, čo naznačuje, že larotrektinib je slabým inhibítorom CYP3A.
Pri súbežnom používaní substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus alebo takrolimus) je u pacientov užívajúcich VITRAKVI potrebná opatrnosť. Ak sa u pacientov užívajúcich VITRAKVI vyžaduje súbežné použitie týchto substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým rozsahom, z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií sa môžu vyžadovať zníženia dávok substrátov CYP3A.

Účinok larotrektinibu na substráty CYP2B6
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib indukuje CYP2B6. Súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz) môže znížiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na iné substráty transportérov
In vitro štúdie ukázali, že larotrektinib je slabý inhibítor OATP1B1. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie na preskúmanie interakcií so substrátmi OATP1B1. Preto nie je možné vylúčiť, či môže súbežné podávanie larotrektinibu so substrátmi OATP1B1 (napr. valsartan, statíny) zvýšiť ich expozíciu.

Účinok larotrektinibu na substráty PXR regulovaných enzýmov
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib je slabý induktor PXR regulovaných enzýmov (napr. rodina CYP2C a UGT). Súbežné podávanie larotrektinibu s CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrátmi (napr. repaglinid, warfarín, tolbutamid alebo omeprazol) môže znížiť ich expozíciu.

Hormonálna antikoncepcia
V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. A preto je potrebné poučiť ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, aby navyše používali aj bariérovú metódu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe mechanizmu účinku nie je pri podávaní larotrektinibu gravidnej žene možné vylúčiť poškodenie plodu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby liekom VITRAKVI absolvovať tehotenský test.
Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a najmenej po dobu jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu. V súčasnosti nie je známe, či môže larotrektinib znížiť účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, ženy používajúce systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu je potrebné poučiť, aby navyše používali aj bariérovú metódu.
Mužov v plodnom veku s partnerkou vo fertilnom veku, ktorá nie je tehotná, je potrebné poučiť, aby počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu najmenej jedného mesiaca po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití larotrektinibu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).
Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku VITRAKVI počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa larotrektinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.
Dojčenie má byť počas liečby liekom VITRAKVI a po dobu 3 dní po poslednej dávke ukončené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku larotrektinibu na fertilitu. Pri štúdiách toxicity po opakovanom podávaní neboli pozorované žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VITRAKVI má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali larotrektinib, boli hlásené prípady závratu a únavy, väčšinou 1. a 2. stupňa počas prvých troch mesiacov liečby. To môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje počas tohto časového obdobia. Pacientov je potrebné poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým nebudú mať dostatočnú istotu, že liečba liekom VITRAKVI ich nepriaznivo neovplyvňuje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 20 %) v poradí s klesajúcou frekvenciou boli zvýšená hladina ALT (33 %), zvýšená hladina AST (31 %), vracanie (28 %), anémia (27 %), zápcha (27 %), hnačka (25 %), nevoľnosť (23 %), únava (22 %) a závrat (20 %).
Väčšina nežiaducich reakcií bola 2. alebo 3. stupňa. 4. stupeň bol najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií v prípade zníženého počtu neutrofilov (2 %), zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, zníženého počtu leukocytov, zníženého počtu trombocytov, svalovej slabosti a zvýšenej hladiny alkalickej fosfatázy v krvi (každá < 1 %). Najvyšším hláseným stupňom nežiaducich reakcií bol 3. stupeň v prípade anémie (7 %), zvýšenia telesnej hmotnosti (4 %), hnačky (3 %), poruchy chôdze (1 %) a únavy, závratu, parestézienevoľnosti, myalgie a vracania (každá < 1 %).
K trvalému ukončeniu liečby liekom VITRAKVI z dôvodu nežiaducich reakcií, bez ohľadu na zaradenie, vzniknutých počas liečby a pripisovaných skúšanému lieku došlo u 2 % pacientov (2 prípady zníženého počtu neutrofilov, po 1 prípade zvýšenej hladiny ALT, zvýšenej hladiny AST, poruchy chôdze, vracania, svalovej slabosti, únavy a nevoľnosti). K väčšine nežiaducich reakcií vedúcich k zníženiu dávky došlo počas prvých troch mesiacov liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku VITRAKVI bola hodnotená u 335 pacientov s nádorom s pozitívnou fúziou TRK v jednom z troch prebiehajúcich klinických skúšaní; v klinickom skúšaní 1, 2 (“NAVIGATE”) a v klinickom skúšaní 3 (“SCOUT”) a po uvedení lieku na trh. Charakteristiky bezpečnostnej populácie pozostávali z pacientov s mediánom veku 39,0 rokov (rozsah: 0,1 až 90 rokov) pričom 37 % pacientov boli pediatrickí pacienti. V celej bezpečnostnej populácii (n=335) bol medián trvania liečby 14,5 mesiacov (rozsah: 0,0; 75,2 mesiacov).

Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov (n=335) liečených liekom VITRAKVI sú uvedené v tabuľke 3 a tabuľke 4.

Nežiaduce liekové reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov.
Skupiny frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).
V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (celková bezpečnostná populácia, n=335) po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Všetky stupne	3./4. stupeň[a]
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	
	časté	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia)[a]
	menej časté		znížený počet leukocytov (leukopénia)[a, b], znížený počet trombocytov (trombocytopénia)[a]
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat	
	časté	porucha chôdze, parestézia	porucha chôdze
	menej časté		závrat, parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	
	časté	dysgeúzia[c]	hnačka
	menej časté		vracanie, nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	poškodenie pečene[d]	poškodenie pečene[a]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	myalgia	
	časté	svalová slabosť	
	menej časté		myalgia, svalová slabosť[a, b]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	
	menej časté		únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	
	časté	zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT)[a], zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)[a], zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)
	menej časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi[a, b]

[a] boli hlásené reakcie 4. stupňa
[b] pre každý stupeň bola frekvencia nižšia ako < 1 %
[c] nežiaduca reakcia dysgeúzia zahŕňa preferované termíny „dysgeúzia“ a „porucha chuti“
[d] zahŕňa prípady s hladinami ALT/AST ≥ 3x ULN a hladinami bilirubínu ≥ 2x ULN

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie hlásené u pediatrických pacientov s nádormi s pozitívnou TRK fúziou liečených odporúčanou dávkou lieku VITRAKVI (n = 124); všetky stupne

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Dojčatá a batoľatá (n=42)[a]**	**Deti (n=59)[b]**	**Adolescenti (n=23)[c]**	**Pediatrickí pacienti (n=124)**
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia), znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia)	anémia, znížený počet neutrofilov (neutropénia), znížený počet leukocytov (leukopénia), znížený počet trombocytov (trombocytopénia)
	časté		znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	znížený počet trombocytov (trombocytopénia)	
Poruchy nervového systému	veľmi časté			závrat	
	časté	závrat	závrat, parestézia, porucha chôdze	parestézia, porucha chôdze	závrat, parestézia, porucha chôdze
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu	veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka	nevoľnosť, zápcha, vracanie, hnačka
	časté		dysgeúzia	zápcha	dysgeúzia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté		myalgia,	myalgia,	
	časté		svalová slabosť	svalová slabosť	myalgia, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava	únava	únava	únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšenie hladiny alanínamino-transferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy (AST), zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie), zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi
	časté		zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená telesná hmotnosť (abnormálne priberanie)	

[a] Dojčatá/batoľatá (28 dní až 23 mesiacov): bolo hlásených 5 nežiaducich reakcií 4. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia) a 2 zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy v krvi. Nežiaduce reakcie 3. stupňa zahŕňali 12 prípadov zníženého počtu neutrofilov (neutropénia), po 3 prípady anémie, zvýšenia hladiny ALT, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálne priberanie), po 2 prípady zvýšenia hladiny alkalickej fosfatázy, hnačky a vracania a 1 prípad zvýšenia hladiny AST.

[b] Deti (2 až 11 rokov): bola hlásená 1 nežiaduca reakcia 4. stupňa - znížený počet leukocytov. Bolo hlásených 6 prípadov nežiaducej reakcie 3. stupňa - znížený počet neutrofilov (neutropénia), po 2 prípady anémie a hnačky, a po 1 prípade zvýšenia hladiny ALT, zvýšenia hladiny AST, porúch chôdze, vracania, zvýšenej telesnej hmotnosti (abnormálneho priberania), parestézie a myalgie.

[c] Adolescenti (12 až < 18 rokov): Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie 4. stupňa. Pre reakcie 3. stupňa boli hlásené po 1 prípade únava, porucha chôdze a svalová slabosť.

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Neurologické reakcie

V celkovej bezpečnostnej databáze (n=335) sa pozorovala neurologická nežiaduca reakcia maximálne 3. alebo 4. stupňa, ktorá sa pozorovala u 10 (3 %) pacientov a zahŕňala poruchy chôdze (4 pacienti, 1 %), závrat (3 pacienti, < 1 %) a parestéziu (3 pacienti, < 1 %). Celková miera výskytu bola 20 % v prípade závratu, 7 % v prípade parestézie a 5 % v prípade poruchy chôdze. Neurologické reakcie vedúce k úprave dávky alebo prerušeniu liečby zahŕňali závrat (< 1 %) a parestéziu (< 1 %). Jeden pacient trvale ukončil liečbu kvôli poruche chôdze 3. stupňa. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli pacienti s dôkazom protinádorovej aktivity, ktorí vyžadovali zníženie dávky, schopní pokračovať v dávkovaní pri zníženej dávke a/alebo podľa rozpisu (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených liekom VITRAKVI sa pozorovali abnormálne výsledky pečeňových testov vrátane hladín ALT, AST, ALP a bilirubínu.

V databáze vyhodnotenia celkovej bezpečnosti (n=335) sa pozorovalo zvýšenie transamináz maximálne 4. stupňa v prípade zvýšenia hladiny ALT u 6 pacientov (2 %) a zvýšenie AST u 3 pacientov (1 %). 3. stupeň v prípade zvýšení hladín ALT sa pozoroval u 17 (5 %) pacientov a AST u 16 (5 %) pacientov. Väčšina zvýšení 3. stupňa bola prechodná a vyskytovala sa v prvých troch mesiacoch liečby a do 3. až 4. mesiaca sa znížila na 1. stupeň. Zvýšenie hladiny ALT 2. stupňa sa pozorovalo u 34 (10 %) pacientov a AST 2. stupňa u 32 (10 %) pacientov, zvýšenie hladiny ALT 1. stupňa sa pozorovalo u 157 (47 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST 1. stupňa sa pozorovalo u 158 (47 %) pacientov.

Zvýšenie hladiny ALT vedúce k úpravám dávky alebo prerušeniu liečby sa vyskytlo u 13 (5 %) pacientov a zvýšenie hladiny AST vedúce k úpravám dávky u 12 (5 %) pacientov (pozri časť 4.4). Jeden pacient trvalo ukončil liečbu kvôli zvýšeniam ALT a AST 3. až 4. stupňa.

U dospelých pacientov boli hlásené prípady hepatotoxicity so zvýšeniami hladín ALT a/alebo AST 2., 3. alebo 4. stupňa závažnosti a zvýšenia hladiny bilirubínu ≥ 2x ULN. V niektorých prípadoch sa prerušilo podávanie lieku VITRAKVI a znovu sa začalo so zníženou dávkou, zatiaľ čo v iných prípadoch sa liečba natrvalo ukončila (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia
Z 335 pacientov liečených liekom VITRAKVI bolo 124 (37 %) pacientov vo veku od narodenia do < 18 rokov (n=13 vo veku od narodenia až < 3 mesiacov, n=4 vo veku ≥ 3 mesiacov až < 6 mesiacov, n=17 vo veku ≥ 6 mesiacov až < 12 mesiacov, n=8 vo veku ≥ 12 mesiacov až < 2 rokov, n=27 vo veku ≥ 2 rokov až < 6 rokov, n=32 vo veku ≥ 6 rokov až < 12 rokov, n=23 vo veku ≥ 12 rokov až < 18 rokov). Väčšina nežiaducich reakcií mala závažnosť 1. alebo 2. stupňa a ustúpila bez úpravy dávky lieku VITRAKVI alebo ukončenia liečby. Nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti boli vo všeobecnosti pozorované častejšie u pacientov vo veku < 6 rokov. Boli hlásené u 69 % pacientov od narodenia do < 3 mesiacov a u 48 % pacientov od ≥ 3 mesiacov do < 6 rokov. Znížený počet neutrofilov viedol podľa hlásení k vysadeniu skúšaného lieku, úprave dávkovania a prerušeniu dávkovania.

Starší pacienti
Z 335 pacientov v celej populácii na vyhodnotenie bezpečnosti, ktorí dostávali VITRAKVI, bolo 65 (19 %) pacientov vo veku 65 rokov a starších a 20 (6 %) pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Bezpečnostný profil u starších pacientov (≥ 65 rokov) je konzistentný s profilom pozorovaným u mladších pacientov. Nežiaduca reakcia závrat (32 % oproti 28 % u všetkých dospelých pacientov), anémia (32 % oproti 25 % u všetkých dospelých pacientov), svalová slabosť (14 % oproti 11 % u všetkých dospelých pacientov) a porucha chôdze (8 % oproti 5 % u všetkých dospelých pacientov) boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním liekom VITRAKVI sú obmedzené. Príznaky predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania majú lekári nasadiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatickú liečbu (pozri časť 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, iné cytostatiká; ATC kód: L01EX12.

Mechanizmus účinku

Larotrektinib je adenozíntrifosfát (ATP) kompetetívny a selektívny inhibítor tropomyozínovej receptorovej kinázy (TRK), ktorý bol zámerne navrhnutý tak, aby sa zabránilo aktivite s necieľovými kinázami. Cieľom larotrektinibu je rodina TRK proteínov vrátane TRKA, TRKB a TRKC, ktoré sú kódované génmi *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3*, v uvedenom poradí. V širokom rozsahu testov purifikácie enzýmov larotrektinib inhiboval TRKA, TRKB a TRKC s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 11 nM. Jediná iná kinázová aktivita sa vyskytla pri 100-násobne vyšších koncentráciách. V *in vitro* a *in vivo* nádorových modeloch vykazoval larotrektinib protinádorovú aktivitu v bunkách s konštitutívnou aktiváciou proteínov TRK, ktorá bola následkom génových fúzií, delécie proteínovej regulačnej domény alebo v bunkách s nadmernou expresiou proteínu TRK.

Rámcové udalosti fúzie génov vyplývajúce z chromozomálnych preusporiadaní ľudských génov *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* vedú k tvorbe onkogénnych fúznych proteínov TRK. Tieto výsledné nové

chimérické onkogénne proteíny sú aberantne exprimované a podporujú konštitutívnu kinázovú aktivitu následne aktivujúcu výstupné bunkové signálne dráhy, ktoré sa podieľajú na proliferácii a prežívaní buniek vedúcich k nádorovému ochoreniu spôsobenému fúznymi proteínmi TRK.

Po progresii pri podávaní inhibítorov TRK boli pozorované mutácie spôsobujúce získanú rezistenciu. Larotrektinib mal minimálnu aktivitu v bunkových líniách s bodovými mutáciami v kinázovej doméne TRKA vrátane klinicky identifikovanej mutácie spôsobujúcej získanú rezistenciu, G595R. Bodové mutácie v kinázovej doméne TRKC s klinicky identifikovanou získanou rezistenciou na larotrektinib zahŕňajú G623R, G696A a F617L.

Molekulárne príčiny primárnej rezistencie na larotrektinib nie sú známe. Z tohoto dôvodu nie je známe, či prítomnosť súbežného onkogénneho drivera naviac okrem fúzie génu NTRK, ovplyvňuje účinnosť inhibície TRK. Meraný vplyv akejkoľvek súbežnej genómovej alterácie na účinnosť larotrektinibu je uvedený nižšie v texte (pozri časť Klinická účinnosť).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca
U 36 zdravých dospelých osôb, ktoré dostali jednorazové dávky v rozsahu od 100 mg do 900 mg, liek VITRAKVI nepredlžoval interval QT v žiadnom klinicky významnom rozsahu.
Dávka 200 mg zodpovedá maximálnej expozícii (C_{max}) podobnej expozícii pozorovanej pri podávaní larotrektinibu 100 mg dvakrát denne v ustálenom stave. Pri podávaní lieku VITRAKVI sa pozorovalo malé skrátenie intervalu QTcF s maximálnym priemerným účinkom pozorovaným medzi 3. a 24. hodinou po dosiahnutí C_{max}, s geometrickým priemerným skrátením intervalu QTcF od východiskovej hodnoty o -13,2 ms (rozsah -10 až -15,6 ms). Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený.

Klinická účinnosť

Prehľad štúdií
Účinnosť a bezpečnosť lieku VITRAKVI sa skúmali v troch multicentrických, otvorených, jednoramenných klinických štúdiách u dospelých a pediatrických pacientov s nádorovým ochorením (tabuľka 5). Tieto štúdie stále prebiehajú.
Pacienti so zdokumentovanou fúziou génov *NTRK* a bez nej sa mohli zúčastniť štúdie 1 a štúdie 3 („SCOUT“). Predpokladom pre zaradenie pacientov do štúdie 2 („NAVIGATE“) bolo nádorové ochorenie s fúziou TRK. Súbor súhrnnej analýzy účinnosti zahŕňal 272 pacientov s nádorovým ochorením s fúziou TRK zaradených do týchto troch štúdií, ktorí mali merateľné ochorenie vyhodnotené metódou RECIST verzia 1.1, primárny nádor nezasahujúci CNS a dostali aspoň jednu dávku larotrektinibu k júlu 2022. Títo pacienti museli už absolvovať predchádzajúcu štandardnú liečbu príslušnú pre ich typ nádoru a štádium ochorenia, alebo podľa názoru skúšajúceho by museli podstúpiť radikálny chirurgický zákrok (ako napríklad amputácia končatiny, resekcia tváre alebo zákrok spôsobujúci paralýzu), prípadne u nich muselo byť nepravdepodobné, že by tolerovali dostupné štandardné liečby pokročilého štádia ochorenia alebo by z nich mali nejaký klinicky významný prínos. Hlavnými kritériami výsledkov účinnosti boli celková miera odpovede (*Overall Response Rate,* ORR) a trvanie odpovede (*Duration of Response*, DOR), ktoré určovala zaslepená nezávislá revízna komisia (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC).
Okrem toho 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS a merateľným ochorením na začiatku štúdie bolo liečených v štúdii 2 („NAVIGATE“) a v štúdii 3 („SCOUT“). Štyridsať zo 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS absolvovali predchádzajúcu liečbu rakoviny (chirurgický zákrok, rádioterapia a/alebo predchádzajúca systémová terapia). Odpovede nádorového ochorenia na liečbu vyhodnocoval skúšajúci s použitím kritérií RANO alebo RECIST verzia 1.1.

Identifikácia fúzií génov *NTRK* sa opierala o vzorky tkanív pre metódy molekulárnych testov: sekvenovanie novej generácie (NGS) použité u 276 pacientov, polymerázová reťazová reakcia (PCR) použitá u 14 pacientov, fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) použitá u 18 pacientov a iné metódy testovania (sekvenovanie, nanoreťazec, Sangerovo sekvenovanie alebo chromozomálna mikromatica) použité u 5 pacientov.

Tabuľka 5: Klinické štúdie prispievajúce k analýzam účinnosti liečby solídnych a primárnych nádorov CNS

Názov, návrh a populácia pacientov štúdie	Dávka a forma lieku	Typy nádorov zahrnuté do analýzy účinnosti	n
Štúdia 1 NCT02122913 • Otvorená štúdia fázy 1 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca fáza vyžadovala nádory s fúziou génov *NTRK* • Dospelí pacienti (≥ 18 rokov) s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	Dávky až do 200 mg jedenkrát alebo dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Štítna žľaza (n=4) Slinná žľaza (n=3) GIST (n=2)[a] Sarkóm mäkkých tkanív (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Neznámy primárny karcinóm (n=1)	13
Štúdia 2 „NAVIGATE“ NCT02576431 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 2 skúmajúca rôzne typy nádorov • Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku ≥ 12 rokov s pokročilými solídnymi nádormi s fúziou génov *NTRK*	100 mg dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Sarkóm mäkkých tkanív (n=27) Štítna žľaza (n=25)[b] NSCLC (n=24)[b, c] Slinná žľaza (n=22) Hrubé črevo (n=18) Primárny nádor CNS (n=15) Melanóm (n=8)[b] Pankreas (n=6) Prsník, nesekrečný (n=6)[b] Prsník, sekrečný (n=4) Cholangiokarcinóm (n=4) GIST (n=3)[a] Prostata (n=2) Slepé črevo, atypický karcinoidný karcinóm pľúc, kostný sarkóm, krčok maternice, pečeň[e], dvanástnik, vonkajší zvukovod[b], žalúdok, pažerák, SCLC[b, d], konečník, týmus, neznámy primárny karcinóm, urotelový karcinóm, maternica (každý n=1)	179

Štúdia 3 „SCOUT“ NCT02637687 • Medzinárodná otvorená štúdia fázy 1/2 so zvyšovaním dávky a rozširovaním; rozširujúca kohorta fázy 2 vyžadovala prítomnosť pokročilých solídnych nádorov s fúziou génov *NTRK* vrátane lokálne pokročilého infantilného fibrosarkómu • Pediatrickí pacienti vo veku od ≥ 1 mesiaca do 21 rokov s pokročilým nádorovým ochorením alebo s primárnymi nádormi CNS	Dávky do 100 mg/m^2 dvakrát denne (25 mg, 100 mg kapsuly alebo 20 mg/ml perorálny roztok)	Infantilný fibrosarkóm (n=49) Sarkóm mäkkých tkanív (n=39) [b] Primárny nádor CNS (n=26) Vrodený mezoblastický nefróm (n=2) Kostný sarkóm (n=2) Štítna žľaza (n=1) Melanóm (n=1) Prsník, sekrečný (n=1)	121
Celkový počet pacientov (n)[*]			313

[*] pozostáva z 272 pacientov s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu komisiou IRC a 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS (vrátane astrocytómu, gangliogliómu, glioblastómu, gliómu, glioneronálnych nádorov, neuronálnych a zmiešaných neuronálno-gliálnych nádorov a primitívneho neuro-ektodermálneho nádoru, nešpecifické) s vyhodnotením odpovede nádorového ochorenia na liečbu skúšajúcim

[a] GIST: gastrointestinálny stromálny nádor

[b] mozgové metastázy sa pozorovali u niektorých pacientov s nasledujúcimi typmi nádorov: pľúca (NSCLC, SCLC), štítna žľaza, melanóm, prsník (nesekrečný), vonkajší zvukovod a sarkóm mäkkého tkaniva

[c] NSCLC: nemalobunkový karcinóm pľúc

[d] SCLC: malobunkový karcinóm pľúc

[e] hepatocelulárny karcinóm

Východiskové charakteristiky pre 272 pacientov s pevnými nádormi s fúziou génov *NTRK* v súhrnnej analýze boli nasledovné: medián veku 41 rokov (rozsah 0 až 90 rokov), 35 % vo veku < 18 rokov a 65 % vo veku ≥ 18 rokov, 57 % belochov a 49 % mužov a ECOG PS 0 až 1 (89 %), 2 (9 %) alebo 3 (2 %). 92 % pacientov už predtým podstúpilo liečbu ich nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Z nich 72% podstúpilo predchádzajúcu systémovú terapiu s mediánom 1 predchádzajúceho systémového liečebného režimu. 26 % zo všetkých pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu. Z týchto 272 pacientov boli najčastejšie zastúpenými typmi nádorov sarkóm mäkkých tkanív (25 %), infantilný fibrosarkóm (18 %), karcinóm štítnej žľazy (11 %), karcinóm pľúc (10 %) a nádor slinných žliaz (9 %).
Východiskové charakteristiky pre 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS s fúziou génov *NTRK* hodnotené skúšajúcim boli nasledovné: medián veku 11 rokov (rozsah 1 až 79 rokov), 28 pacientov vo veku < 18 rokov a 13 pacientov vo veku ≥ 18 rokov, 28 pacientov belochov a 20 pacientov mužského pohlavia a ECOG PS 0 až 1 (36 pacientov) alebo ECOG PS 2 (4 pacienti). Štyridsať (98 %) pacientov už predtým podstúpilo liečbu nádorového ochorenia definovanú ako chirurgický zákrok, rádioterapia alebo systémová terapia. Medián podanej predchádzajúcej systémovej liečby (režimu) bol 1.

Výsledky hodnotenia účinnosti
Súhrnné výsledky účinnosti pre celkovú mieru odpovede, trvanie odpovede a čas do prvej odpovede, v primárnej analýze populácie (n=272) a s post-hoc pridaním primárnych nádorov CNS (n=41) sú zahrnuté v súhrnnej populácii (n=313), sú uvedené v tabuľke 6 a tabuľke 7.

Tabuľka 6: Súhrnné výsledky účinnosti v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS a bez nich

Parameter účinnosti	Analýza v prípade solídnych nádorov bez primárnych nádorov CNS (n=272)[a]	Analýza v prípade solídnych nádorov s primárnymi nádormi CNS (n=313)[a, b]
Celková miera odpovede (ORR) % (n) [95 % IS]	67 % (182) [61, 72]	61 % (191) [55, 66]
Úplná odpoveď (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Patologická úplná odpoveď[c]	5 % (13)	4 % (13)
Čiastočná odpoveď (PR)	39 % (107)	37 % (115)
Čas do prvej odpovede (medián, mesiace) [rozsah]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Trvanie odpovede (medián, mesiace) [rozsah] % s trvaním ≥ 12 mesiacov % s trvaním ≥ 24 mesiacov % s trvaním ≥ 36 mesiacov	43,3 [0,0+; 65,4+] 80 % 66 % 54 %	41,5 [0,0+; 65,4+] 79 % 64 % 52 %

NR: nedosiahnuté
+ označuje trvajúcu odpoveď
[a] Analýza vykonaná nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST verzie 1.1 pre solídne nádory s výnimkou primárnych nádorov CNS (272 pacientov).
[b] Vyhodnotenie skúšajúcim pomocou kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1 pre primárne nádory CNS (41 pacientov).
[c] Patologická CR bola CR, ktorú dosiahli pacienti liečení larotrektinibom a následne podstúpili chirurgickú resekciu so žiadnymi životaschopnými nádorovými bunkami a negatívnymi okrajmi pri pochirurgickom patologickom hodnotení. Najlepšia predchirurgická odpoveď pre týchto pacientov bola reklasifikovaná patologická CR po chirurgickom zákroku podľa RECIST verzie 1.1.

Tabuľka 7: Celková miera odpovede podľa typu nádoru*

Typ nádoru	Pacienti (n=313)	ORR[a]		DOR			
		%	95 % IS	mesiace			Rozsah (mesiace)
				⩾ 12	⩾ 24	≥ 36	
Sarkóm mäkkých tkanív	68	68 %	55 %, 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantilný fibrosarkóm	49	92 %	80 %, 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primárny nádor CNS	41	22 %	11 %, 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Štítna žľaza	30	63 %	44 %, 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Pľúca	27	74 %	54 %, 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Slinná žľaza	25	84 %	64 %, 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4, 59,1+
Hrubé črevo	18	50 %	26 %, 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Prsník	11						
nesekrečný[c]	6	50 %	12 %, 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
sekrečný[b]	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanóm	9	44 %	14 %, 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	6	17 %	0 %, 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinálny stromálny nádor	5	80 %	28 %, 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Kostný sarkóm	3	33 %	1 %, 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Vrodený mezoblastický nefróm	2	100 %	16 %, 100 %	100 %	100 %	100 %	29.4+, 44,5

DOR: trvanie odpovede
NR: nedosiahnuté
* pre nasledujúce typy nádorov nie sú k dispozícii žiadne údaje: cholangiokarcinóm (N=4), prostata, neznámy primárny karcinóm (každý n=2), slepé črevo, krčok maternice, pečeň, dvanástnik, vonkajší zvukovod, žalúdok, pažerák, konečník, týmus, urotelový karcinóm, maternica (každý n=1)

+ označuje trvajúcu odpoveď
[a] hodnotená na základe analýzy vykonanej nezávislou revíznou komisiou podľa RECIST 1.1 pre všetky typy nádorov okrem pacientov s primárnym nádorom CNS, ktorí boli hodnotení na základe hodnotenia skúšajúcich použitím kritérií RANO alebo RECIST verzie 1.1
[b] 3 s úplnou odpoveďou, 1 s čiastočnou odpoveďou
[c] 1 s úplnou odpoveďou, 2 s čiastočnou odpoveďou

Z dôvodu zriedkavosti výskytu nádorového ochorenia s fúziou TRK boli pacienti skúmaní v rámci viacerých typov nádorov s limitovaným počtom pacientov v prípade niektorých typov nádorov, čo spôsobilo nejednoznačnosť v odhade celkovej odpovede podľa typu nádoru. ORR pre celkovú populáciu nemusí zodpovedať očakávanej odpovedi u jednotlivých typov nádorov.

V subpopulácii dospelých (n=178) bola ORR 58 %. V pediatrickej subpopulácii (n=94) bola ORR 84 %.

U 238 pacientov so širokou molekulárnou charakterizáciou pred liečbou larotrektinibom, bola celková miera odpovede 52 % u 128 pacientov, ktorí mali naviac aj iné genomické alterácie okrem fúzie génu NTRK a u 110 pacientov bez iných genomických alterácií bola celková miera odpovede 76 %.

Súhrnná primárna analýza

Súhrnná primárna analýza pozostávala zo 272 pacientov a nezahŕňala primárne nádory CNS. Medián trvania liečby pred progresiou ochorenia bol 19,6 mesiacov (rozsah: 0,10 až 75,2 mesiacov) na základe údajov z júla 2022 (ukončenie získavania údajov). 57 % pacientov dostávalo VITRAKVI po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie, 34 % dostávalo VITRAKVI po dobu 24 mesiacov alebo dlhšie a 21 % dostávalo VITRAKVI po dobu 36 mesiacov alebo dlhšie,s následnými kontrolami pokračujúcimi v čase analýzy.
V čase analýzy medián trvania odpovede bol 43,3 mesiacov (rozsah: 0,0+ až 65,4+ mesiacov), pričom odhadom trvalo 80 % [95 % IS: 74, 86] odpovedí 12 mesiacov alebo dlhšie, 66 % odpovedí [95% IS: 58, 74] trvalo 24 mesiacov alebo dlhšie a 51 % odpovedí [95% IS: 42, 60] trvalo 36 mesiacov alebo dlhšie. 86 % [95 % IS: 82, 90] liečených pacientov bolo jeden rok po začatí liečby nažive, 77 % [95 % IS: 72, 82] bolo dva roky po začatí liečby nažive a 72 % [95 % IS: 66, 78] tri roky s ešte nedosiahnutým mediánom celkového prežívania. Medián prežívania bez progresie bol 30,8 mesiacov v čase analýzy, s mierou prežívania bez progresie 65 % [95 % IS: 59, 71] po 1 roku, 56 % [95% IS: 49, 62] po 2 rokoch a 43 % [95 % IS: 36, 50] po 3 rokoch.
Medián zmeny veľkosti nádoru v súhrnnej primárnej analýze predstavoval zmenšenie o 79 %.

Pacienti s primárnymi nádormi CNS

V čase ukončenia získavania údajov z 41 pacientov s primárnymi nádormi CNS bola pozorovaná potvrdená odpoveď u 9 pacientov (22 %), pričom 1 zo 41 pacientov (2 %) mal úplnú odpoveď a 8 pacientov (20 %) malo čiastočnú odpoveď. Ďalších 20 pacientov (49 %) malo stabilné ochorenie. 12 pacienti (29 %) mali progresívne ochorenie. V čase ukončenia získavania údajov bola doba liečby v rozsahu od 1,7 do 50,9 mesiacov a u 13 zo 41 pacientov stále prebiehala, pričom jeden z týchto pacientov dostával liečbu po progresii ochorenia.

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s nádorovým ochorením dostávajúcich kapsuly VITRAKVI sa maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) larotrektinibu dosiahli približne 1 hodinu po podaní dávky. Polčas ($t_{½}$) je približne 3 hodiny a ustálený stav sa dosiahne do 8 dní pri 1,6-násobnej systémovej akumulácii. Pri odporúčanej dávke 100 mg užívanej dvakrát denne boli u dospelých v ustálenom stave aritmetický priemer (± štandardná odchýlka) C_{max} 914 ± 445 ng/ml a denná hodnota AUC 5 410 ± 3 813 ng*h/ml. *In vitro* štúdie naznačujú, že larotrektinib nie je substrátom pre OATP1B1 ani pre OATP1B3.

In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto CYP.
In vitro štúdie naznačujú, že larotrektinib pri klinicky významných koncentráciách neinhibuje transportéry BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 ani MATE2-K a je nepravdepodobné, že by mal vplyv na klírens substrátov týchto transportérov.

Absorpcia

VITRAKVI je dostupný vo forme kapsúl a perorálneho roztoku.
Priemerná absolútna biologická dostupnosť larotrektinibu bola 34 % (rozsah: 32 % až 37 %) po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg. U zdravých dospelých osôb bola hodnota AUC larotrektinibu podaného vo forme perorálneho roztoku podobná ako v prípade kapsuly, s hodnotou C_{max} 36 % vyššou v prípade perorálneho roztoku.
U zdravých osôb, ktorým sa podával VITRAKVI po jedle s vysokým obsahom tukov a kalórií, sa v porovnaní s hodnotami C_{max} a AUC pri podávaní po noci nalačno hodnota C_{max} larotrektinibu znížila o približne 35 % a nedošlo k žiadnemu vplyvu na AUC.

Účinok látok zvyšujúcich žalúdočné pH na larotrektinib
Rozpustnosť larotrektinibu je závislá od pH. *In vitro* štúdie ukazujú, že v kvapalných objemoch významných pre gastrointestinálny (GI) trakt je larotrektinib úplne rozpustný v celom rozsahu pH GI traktu. Preto nie je pravdepodobné, že by látky meniace pH ovplyvňovali larotrektinib.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem larotrektinibu u zdravých dospelých osôb bol 48 l po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou. Naviazanie larotrektinibu na ľudské plazmatické bielkoviny *in vitro* bolo približne 70 % a bolo nezávislé od koncentrácie lieku. Pomer koncentrácií lieku v krvi k plazme bol približne 0,9.

Biotransformácia

Larotrektinib sa metabolizoval najmä prostredníctvom CYP3A4/5 *in vitro*. Po perorálnom podaní jednej 100 mg dávky rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám boli hlavnými rádioaktívnymi zložkami lieku v krvnom obehu nezmenený larotrektinib (19 %) a O-glukuronid, ktorý vzniká po strate podielu hydroxypyrolidínovej močoviny (26 %).

Eliminácia

Polčas larotrektinibu v plazme u pacientov s nádorovým ochorením, ktorým sa VITRAKVI podávalo v dávke 100 mg dvakrát denne, bol približne 3 hodiny. Priemerný klírens (CL) larotrektinibu bol približne 34 l/h po intravenóznom podaní i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou VITRAKVI.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní 100 mg rádioaktívne označeného larotrektinibu zdravým dospelým osobám sa 58 % z podanej rádioaktivity vylúčilo v stolici a 39 % sa vylúčilo v moči a keď bola podaná dávka i.v. mikrotracera v kombinácii so 100 mg perorálnou dávkou larotrektinibu, 35 % z podanej rádioaktivity sa vylúčilo v stolici a 53 % sa vylúčilo v moči. Podiel vylúčený vo forme nezmeneného lieku v moči predstavoval 29 % po podaní dávky i.v. mikrotracera, čo naznačuje, že priame vylučovanie obličkami predstavovalo 29 % z celkového klírensu.

Linearita/nelinearita

Plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) larotrektinibu po jednorazovej dávke u zdravých dospelých osôb boli až do 400 mg úmerné dávke a pri dávkach 600 až 900 mg boli mierne vyššie ako úmerné.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti
Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz, expozície (C_{max} a AUC) u pediatrických pacientov pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2 s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne bola expozícia vyššia ako u dospelých (≥ 18 ročných) u ktorých bola podávaná dávka 100 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 8). Údaje, ktoré určujú expozíciu u malých detí (vo veku 1 mesiac až < 2 roky) pri odporúčanej dávke sú obmedzené (n=40).

Tabuľka 8: Expozícia (C_{max} a AUC na deň 1[a]) u pacientov rozdelených do vekových skupín pri odporúčanej dávke 100 mg/m^2, s maximálnou dávkou 100 mg dvakrát denne

Veková skupina	**n=348[b]**	**Násobný rozdiel v porovnaní s pacientmi vo veku ⩾ 18 rokov[c]**	
		C_{max}	**AUC[a]**
1 až < 3 mesiace	9	4,2	4,5
3 až < 6 mesiacov	4	2,6	2,5
6 až < 12 mesiacov	18	2,5	1,9
1 až < 2 roky	9	2,0	1,4
2 až < 6 rokov	31	2,0	1,4
6 až < 12 rokov	26	1,5	1,2
12 až < 18 rokov	27	1,2	1,0
⩾ 18 rokov	224	1,0	10

[a] plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času počas 24 hodín v deň 1
[b] počet pacientov získaných z údajov k 26. novembru 2020
[c] násobný rozdiel je pomer uvedenej vekovej skupiny k skupine ⩾ 18 rokov. Násobný rozdiel 1 sa rovná žiadnemu rozdielu.

Starší pacienti
Údaje o starších pacientoch sú obmedzené. Farmakokinetické údaje sú k dispozícii len u 2 pacientov starších ako 65 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s miernou (Child-Pugh A), stredne závažnou (Child-Pugh B) a závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s miernou, strednou a závažnou poruchou funkcie pečene sa pozorovalo 1,3-násobné, 2-násobné a 3,2-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu, v uvedenom poradí, oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Pre hodnotu C_{max} sa pozorovalo mierne 1,1-násobné, 1,1-násobné a 1,5-násobné zvýšenie, v uvedenom poradí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu vyžadujúcim si dialýzu a u zdravých dospelých kontrolných osôb s normálnou funkciou obličiek zodpovedajúcou veku, indexom telesnej hmotnosti a pohlavím. Všetci účastníci dostali jednu 100 mg dávku larotrektinibu. U účastníkov s poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 1,25-násobné zvýšenie hodnoty C_{max} a 1,46-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ larotrektinibu oproti účastníkom s normálnou funkciou obličiek.

Iné osobitné populácie
Pohlavie nemalo vplyv na farmakokinetické vlastnosti larotrektinibu v klinicky významnom rozsahu. Nebolo k dispozícii dostatok údajov na preskúmanie možného vplyvu rasy na systémovú expozíciu larotrektinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Systémová toxicita sa hodnotila v štúdiách s denným perorálnym podávaním po dobu až 3 mesiacov potkanom a opiciam. Kožné lézie obmedzujúce dávku sa pozorovali len u potkanov a boli primárne zodpovedné za mortalitu a chorobnosť. U opíc sa nepozorovali žiadne kožné lézie.
Klinické príznaky gastrointestinálnej toxicity obmedzovali dávku u opíc. U potkanov sa pozorovala závažná toxicita (STD10) pri dávkach zodpovedajúcich 1- až 2-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. U opíc sa nepozorovala žiadna významná systémová toxicita pri dávkach, ktoré zodpovedajú > 10-násobku hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Embryotoxicita/teratogenita

Larotrektinib nebol teratogénny ani embryotoxický pri dennom podávaní počas obdobia organogenézy gravidným potkanom a králikom v dávkach toxických pre matku, t. j. zodpovedajúcich 32-násobku (u potkanov) a 16-násobku (u králikov) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib prechádza placentou u oboch druhov.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility s larotrektinibom. V 3-mesačných štúdiách toxicity nevykazoval larotrektinib žiadny histologický účinok na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc pri najvyšších testovaných dávkach zodpovedajúcich približne 7-násobku (u samcov potkanov) a 10-násobku (u samcov opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Larotrektinib navyše nevykazoval žiadny účinok na spermatogenézu u potkanov.

V 1-mesačnej štúdii s opakovanými dávkami u potkanov sa pozorovalo menej žltých teliesok, zvýšený výskyt anestru a znížená hmotnosť maternice s atrofiou maternice a tieto účinky boli reverzibilné. Počas 3-mesačných štúdií toxicity u potkanov a opíc pri dávkach zodpovedajúcich približne 3-násobku (u samíc potkanov) a 17-násobku (u samíc opíc) hodnoty AUC u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke sa nepozorovali žiadne účinky na samičie reprodukčné orgány.
Larotrektinib sa podával mláďatám potkanov od 7. do 70. postnatálneho dňa (PND). Pri vysokej úrovni dávok zodpovedajúcej 2,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke sa pozorovala

úmrtnosť pred odstavením kojených mláďat (pred 21. PND). Účinky na rast a nervový systém sa pozorovali pri 0,5- až 4-násobku hodnoty AUC pri odporúčanej dávke. U samcov aj samíc mláďat bol pred ich odstavením pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti, pričom u samíc došlo na konci expozície po odstavení k jeho zvýšeniu, zatiaľ čo u samcov bol pozorovaný znížený prírastok telesnej hmotnosti aj po odstavení, bez zotavenia. Zníženie rastu samcov bolo spojené s oneskoreným dospievaním. Účinky na nervový systém (t. j. zmenená funkčnosť zadných končatín a pravdepodobne zvýšené zatváranie očných viečok) vykazovali čiastočný ústup. Na úrovni vysokých dávok sa hlásil aj pokles miery výskytu gravidít napriek normálnemu páreniu.

Genotoxicita a karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s larotrektinibom.
Larotrektinib nebol mutagénny v testoch bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) a v testoch *in vitro* mutagenézy u cicavcov. Larotrektinib bol negatívny v mikronukleovom teste *in vivo* u myší pri maximálnej tolerovanej dávke 500 mg/kg.

Farmakologická bezpečnosť

Farmakologická bezpečnosť larotrektinibu sa hodnotila v niekoľkých štúdiách *in vitro* a *in vivo*, ktoré hodnotili účinky na CV, CNS, respiračné a GI systémy u rôznych druhov. Larotrektinib nemal žiadny nežiaduci účinok na hemodynamické parametre a intervaly EKG u telemetricky monitorovaných opíc pri expozíciách (C_{max}), ktoré sú približne 6-násobkom terapeutických expozícií u ľudí. Larotrektinib nevykazoval u dospelých zvierat (potkanov, myší, opíc cynomolgus) pri expozícii (C_{max}) najmenej 7-krát vyššej ako je expozícia u ľudí žiadne neurobehaviorálne nálezy. Larotrektinib nemal žiadny účinok na respiračné funkcie u potkanov pri expozíciách (C_{max}), ktoré boli najmenej 8-násobkom terapeutickej expozície u ľudí. U potkanov spôsobil larotrektinib zrýchlený prechod črevami a zvýšenú žalúdočnú sekréciu a kyslosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
hydroxypropylbetadex 0.69
sukralóza (E 955)
citrónan sodný (E 331)
benzoan sodný (E 211)
jahodová príchuť
kyselina citrónová (E 330)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky**.**

Po prvom otvorení: 10 dní.
Uchovávajte v chladničke (2°C–8°C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C–8°C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárového skla (typu III) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom so závitom.

Každá škatuľa obsahuje dve fľaše, každá obsahuje 50 ml perorálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

Perorálna striekačka
- Použite vhodnú perorálnu striekačku s označením CE a adaptér fľašky (s priemerom 28 mm).
    - Pre objemy menšie ako 1 ml použite 1 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,1 ml.
    - Pre objemy od 1 ml použite 5 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,2 ml.
- Otvorte fľašu: stlačte viečko fľaše a otočte ho proti smeru hodinových ručičiek.
- Vložte adaptér fľašky do hrdla fľaše a uistite sa, že je dobre pripevnený.
- Vezmite perorálnu striekačku a uistite sa, či je piest úplne stlačený. Vložte perorálnu striekačku do otvoru v adaptéri. Fľašu prevráťte hore dnom.
- Potiahnutím piestu nadol naplňte perorálnu striekačku malým množstvom roztoku a potom stlačením piestu smerom nahor odstráňte všetky bubliny. Potiahnite piest smerom nadol k značke na stupnici zodpovedajúcej predpísanému množstvu v ml.
- Prevráťte fľašu do pôvodnej polohy a vytiahnite perorálnu striekačku z fľašového adaptéra.
- Pomaly stláčajte piest, pričom smerujte kvapalinu na vnútornú stranu líca, aby sa umožnilo prirodzené prehĺtanie.
- Zavrite fľašu pôvodným viečkom fľaše (adaptér ponechajte na mieste).

Nasogastrická výživová sonda
- Použite vhodnú nazogastrickú výživovú sondu. Vonkajší priemer nazogastrickej výživovej sondy sa má zvoliť na základe charakteristík pacienta. Typické priemery sond, dĺžky sond a odvodené plniace objemy sú uvedené v tabuľke 9.
- Podávania výživy sa má zastaviť a sonda sa má prepláchnuť aspoň 10 ml vody. Poznámka: Pozri výnimky týkajúce sa novorodencov a pacientov s obmedzeniami podávania tekutín v odstavci nižšie.
- Na podávanie lieku VITRAKVI do nazogastrickej výživovej sondy sa má použiť vhodná striekačka.
  Sonda sa má znova prepláchnuť aspoň 10 ml vody, aby sa zaručilo podanie lieku VITRAKVI a vyčistenie sondy.
  Novorodenci a deti s obmedzeniami podávania tekutín môžu vyžadovať pri podávaní lieku VITRAKVI minimálny preplachovací objem 0,5 až 1 ml alebo prepláchnutie vzduchom.
- Znova začnite podávať výživu.

Tabuľka 9: Odporúčané rozmery sond podľa vekovej skupiny

Pacient	Priemer sondy na podávanie štandardnej výživy	Priemer sondy na podávanie výživy s vysokou hustotou	Dĺžka sondy (cm)	Plniaci objem sondy (ml)
Novorodenci	4–5 FR	6 FR	40–50	0,25–0,5
Deti	6 FR	8 FR	50–80	0,7–1,4
Dospelí	8 FR	10 FR	80–120	1,4–4,2

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP. Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej potvrdil histologicky nezávislú účinnosť larotrektinibu a preskúmal mechanizmy primárnej a sekundárnej rezistencie, držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal predložiť súhrnnú analýzu pre zväčšenú veľkosť vzorky vrátane záverečnej správy zo štúdie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31.3.2025
Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh by mal, s cieľom ďalšieho preskúmania dlhodobej toxicity a vývojových účinkov larotrektinibu u pediatrických pacientov so zvláštnym zameraním na vývoj neurónov vrátane kognitívnej funkcie, predložiť záverečnú správu o štúdii LOXO-TRK-15003 (SCOUT) vrátane 5-ročného sledovania dát.	31.3.2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 25 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

VITRAKVI 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 25 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 100 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

VITRAKVI 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 100 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsah: sacharóza, E 420, E 1520, E 218. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 30 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

VITRAKVI 20 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsah: sacharóza, E 420, E 1520, E 218. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 30 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsah: E 211. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 x 50 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 10 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

VITRAKVI 20 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje larotrektinibsulfát v množstve zodpovedajúcom 20 mg larotrektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsah: E 211. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 10 dní od otvorenia.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1385/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VITRAKVI 25 mg tvrdé kapsuly
VITRAKVI 100 mg tvrdé kapsuly
larotrektinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia bola napísaná pre osoby užívajúce tento liek. Ak dávate tento liek svojmu dieťaťu, nahraďte v celom texte všetky označenia „vy“ v príslušnom tvare slovným spojením „vaše dieťa“ v príslušnom tvare.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI
3. Ako užívať VITRAKVI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VITRAKVI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa

Na čo sa VITRAKVI používa
VITRAKVI obsahuje účinnú látku larotrektinib.

Používa sa u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu solídnych nádorov (rakoviny) v rôznych častiach tela, ktoré sú spôsobené zmenou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK). VITRAKVI sa používa len ak
- sú tieto rakovinové ochorenia pokročilé alebo sa rozšírili do iných častí tela, prípadne ak chirurgický zákrok na odstránenie rakoviny pravdepodobne spôsobí závažné komplikácie **a**
- neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby.

Skôr ako dostanete VITRAKVI, váš lekár vykoná test na zistenie, či máte zmenu génu NTRK.

Ako VITRAKVI účinkuje
U pacientov s rakovinou spôsobenou zmeneným génom NTRK táto zmena génu spôsobuje, že ich telo vytvára abnormálny proteín nazývaný fúzny proteín TRK, ktorý vedie k nekontrolovanému rastu buniek a rakovine. VITRAKVI blokuje účinok fúznych proteínov TRK a môže tak spomaliť alebo zastaviť rast rakoviny. Môže tiež pomôcť zmenšiť nádor.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek VITRAKVI účinkuje alebo prečo vám bol predpísaný, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI

Neužívajte VITRAKVI, ak
- ste alergický na larotrektinib alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Testy a kontroly
VITRAKVI môže zvýšiť množstvo pečeňových enzýmov ALT, AST a bilirubínu vo vašej krvi. Váš lekár vykoná pred liečbou a počas nej krvné testy na kontrolu hladín ALT, AST a bilirubínu a toho, ako dobre pracuje vaša pečeň.

Iné lieky a VITRAKVI
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým VITRAKVI účinkuje, alebo VITRAKVI môže ovplyvniť účinok iných liekov. Predovšetkým informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
- lieky používané na liečbu plesňových alebo bakteriálnych infekcií nazývané itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, troleandomycín,
- liek používaný na liečbu Cushingovho syndrómu nazývaný ketokonazol,
- lieky používané na liečbu infekcie HIV nazývané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutín, efavirenz,
- liek používaný na liečbu depresie nazývaný nefazodón,
- lieky používané na liečbu epilepsie nazývané fenytoín, karbamazepín, fenobarbitál,
- bylinkový liek používaný na liečbu depresie nazývaný ľubovník bodkovaný,
- liek používaný na liečbu tuberkulózy nazývaný rifampicín,
- liek používaný na úľavu od silnej bolesti nazývaný alfentanil,
- lieky používané na prevenciu odmietnutia orgánov po transplantácii orgánov nazývané cyklosporín, sirolimus, takrolimus,
- liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu nazývaný chinidín,
- lieky používané na liečbu migrén nazývané dihydroergotamín, ergotamín,
- liek používaný na liečbu dlhodobej bolesti nazývaný fentanyl,
- liek používaný na kontrolu mimovoľných pohybov alebo zvukov nazývaný pimozid,
- liek, ktorý vám pomôže prestať fajčiť, nazývaný bupropión
- lieky používané na zníženie hladiny cukru v krvi nazývané repaglinid a tolbutamid,
- liek, ktorý zabraňuje zrážaniu krvi nazývaný warfarín,
- liek používaný na znižovanie množstva kyseliny produkovanej v žalúdku nazývaný omeprazol,
- liek používaný na úpravu vysokého krvného tlaku nazývaný valsartan,
- skupina liekov používaná na zníženie cholesterolu nazývaná statíny,
- hormonálne lieky používané na antikoncepciu, pozri časť „Antikoncepcia - pre mužov a ženy“ nižšie.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených skutočností (alebo ak si nie ste istí), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Užívanie lieku VITRAKVI s jedlom a nápojmi
Počas užívania lieku VITRAKVI nejedzte grapefruit a nepite grapefruitovú šťavu. Je to preto, že môže zvýšiť množstvo lieku VITRAKVI vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete mať dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Počas tehotenstva nesmiete užívať Vitrakvi, pretože účinok VITRAKVI na nenarodené dieťa nie je známy.

Dojčenie
Počas užívania tohto lieku a po dobu 3 dní po poslednej dávke nedojčite. Je to preto, že nie je známe, či VITRAKVI prechádza do materského mlieka.

Antikoncepcia – pre mužov a ženy
Počas užívania tohto lieku sa vyhnite otehotneniu.
Ak môžete otehotnieť, lekár vám má pred začatím liečby urobiť tehotenský test.
Počas užívania VITRAKVI a najmenej jeden mesiac po poslednej dávke musíte používať účinné metódy antikoncepcie, ak
- ste schopná otehotnieť. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, mali by ste tiež použiť aj bariérovú metódu, ako napríklad kondóm.
- máte pohlavný styk so ženou schopnou otehotnieť.

Poraďte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe antikoncepcie pre vás.

Vedenie vozidiel, jazdenie na bicykli a obsluha strojov
VITRAKVI môže spôsobiť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

3. Ako užívať VITRAKVI

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku užívať
Dospelí (od 18 rokov)
- Odporúčaná dávka lieku VITRAKVI je 100 mg (1 kapsula obsahujúca 100 mg alebo 4 kapsuly obsahujúce 25 mg) dvakrát denne.
- Váš lekár posúdi vašu dávku a podľa potreby ju zmení.

Deti a dospievajúci
- Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku pre vaše dieťa na základe jeho výšky a telesnej hmotnosti.
- Maximálna odporúčaná dávka je 100 mg (1 kapsula obsahujúca 100 mg alebo 4 kapsuly obsahujúce 25 mg) dvakrát denne.
- Lekár vášho dieťaťa posúdi dávku a podľa potreby ju upraví.

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť kapsuly, je dostupný perorálny roztok lieku VITRAKVI.

Ako užívať tento liek
- VITRAKVI sa môže užívať s jedlom alebo bez neho.
- Počas užívania tohto lieku nejedzte grapefruit ani nepite grapefruitovú šťavu.
- Kapsuly VITRAKVI prehltnite celé a zapite ich pohárom vody. Kapsulu neotvárajte, nežuvajte ani nedrvte, pretože má veľmi horkú chuť.

Ak užijete viac lieku VITRAKVI, ako máte
Povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu.

Ak vynecháte dávku lieku VITRAKVI
Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ani ak budete po užití tohto lieku vracať. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať VITRAKVI
Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Je dôležité užívať VITRAKVI tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám predpísal váš lekár, ihneď sa obráťte na svojho lekára.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**, **ihneď sa obráťte na svojho lekára**:
- pocit závratu (veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb), brnenie, tŕpnutie alebo pocit pálenia v rukách a chodidlách, problémy s bežnou chôdzou (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať až 1 z 10 osôb). Môžu to byť príznaky **problémov s nervovým systémom**.

Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku alebo pozastaviť, či ukončiť liečbu.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:
Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- môžete vyzerať bledo a pociťovať tlkot srdca, čo sú príznaky nízkeho počtu červených krviniek (anémia),
- príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, čo sú príznaky nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia, leukopénia),
- pocit na vracanie (nevoľnosť alebo vracanie),
- hnačka,
- zápcha,
- bolesť svalov *(*myalgia),
- pocit únavy (únava),
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvných testoch,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- môžu sa u vás rýchlejšie tvoriť podliatiny alebo môžete ľahšie krvácať, čo môžu byť príznaky zníženého počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- zmena vnímania chuti (dysgeúzia),
- svalová slabosť,
- zvýšenie hladín „alkalickej fosfatázy“v krvných testoch (veľmi časté u detí).

Neznáme (nie je známe, ako často sa vyskytujú)
- môže sa u vás vyskytnúť kombinácia únavy, bolesti hornej pravej časti žalúdka, strata chuti do jedla, nevoľnosť alebo vracanie, zožltnutie kože alebo očí, rýchlejšia tvorba podliatin alebo ľahšie krvácanie a tmavé sfarbenie moču. Môžu to byť príznaky problémov s pečeňou.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VITRAKVI

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a fľaše po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak si všimnete, že kapsuly vyzerajú poškodené.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VITRAKVI obsahuje
Liečivo je larotrektinib.
Každá kapsula VITRAKVI 25 mg obsahuje 25 mg larotrektinibu (vo forme sulfátu).
Každá kapsula VITRAKVI 100 mg obsahuje 100 mg larotrektinibu (vo forme sulfátu).

Ďalšie zložky sú:
Obal kapsuly:
- želatína
- oxid titaničitý (E 171)

Farbivo potlače:
- šelak, bielený zbavený vosku
- hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
- otitaničitý (E 171)
- propylénglykol (E 1520)
- dimetikón 1000

Ako vyzerá VITRAKVI a obsah fľaše
- VITRAKVI 25 mg sa dodáva ako biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula (18 mm dĺžka x 6 mm šírka) s modrou potlačou v tvare kríža BAYER a „25 mg“ na tele kapsuly.
- VITRAKVI 100 mg sa dodáva ako biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula (22 mm dĺžka x 7 mm šírka) s modrou potlačou v tvare kríža BAYER a „100 mg“ na tele kapsuly.

Každá škatuľa obsahuje 1 plastovú fľašu s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcu 56 tvrdých želatínových kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 **48 38 58**
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia bola napísaná pre osoby užívajúce tento liek. Ak dávate tento liek svojmu dieťaťu, nahraďte v celom texte všetky označenia „vy“ v príslušnom tvare slovným spojením „vaše dieťa“ v príslušnom tvare.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI
3. Ako užívať VITRAKVI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VITRAKVI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa

Na čo sa VITRAKVI používa
VITRAKVI obsahuje účinnú látku larotrektinib.

Používa sa u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu solídnych nádorov (rakoviny) v rôznych častiach tela, ktoré sú spôsobené zmenou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK). VITRAKVI sa používa len ak
- sú tieto rakovinové ochorenia pokročilé alebo sa rozšírili do iných častí tela, prípadne ak chirurgický zákrok na odstránenie rakoviny pravdepodobne spôsobí závažné komplikácie **a**
- neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby.

Skôr ako dostanete VITRAKVI, váš lekár vykoná test, aby zistil, či máte zmenu génu NTRK.

Ako VITRAKVI účinkuje
U pacientov s rakovinou spôsobenou zmeneným génom NTRK táto zmena génu spôsobuje, že ich telo vytvára abnormálny proteín nazývaný fúzny proteín TRK, ktorý vedie k nekontrolovanému rastu buniek a rakovine. VITRAKVI blokuje účinok fúznych proteínov TRK a môže tak spomaliť alebo zastaviť rast rakoviny. Môže tiež pomôcť zmenšiť nádor.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek VITRAKVI účinkuje alebo prečo vám bol predpísaný, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI

Neužívajte VITRAKVI, ak
- ste alergický na larotrektinib alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Testy a kontroly
VITRAKVI môže zvýšiť množstvo pečeňových enzýmov ALT, AST a bilirubínu vo vašej krvi. Váš lekár vykoná pred liečbou a počas nej krvné testy na kontrolu hladín ALT, AST a bilirubínu a toho, ako dobre pracuje vaša pečeň.

Iné lieky a VITRAKVI
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým VITRAKVI účinkuje, alebo VITRAKVI môže ovplyvniť účinok iných liekov. Predovšetkým informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
- lieky používané na liečbu plesňových alebo bakteriálnych infekcií nazývané itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, troleandomycín,
- liek používaný na liečbu Cushingovho syndrómu nazývaný ketokonazol,
- lieky používané na liečbu infekcie HIV nazývané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutín, efavirenz,
- liek používaný na liečbu depresie nazývaný nefazodón,
- lieky používané na liečbu epilepsie nazývané fenytoín, karbamazepín, fenobarbitál,
- bylinkový liek používaný na liečbu depresie nazývaný ľubovník bodkovaný,
- liek používaný na liečbu tuberkulózy nazývaný rifampicín,
- liek používaný na úľavu od silnej bolesti nazývaný alfentanil,
- lieky používané na prevenciu odmietnutia orgánov po transplantácii orgánov nazývané cyklosporín, sirolimus, takrolimus,
- liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu nazývaný chinidín,
- lieky používané na liečbu migrén nazývané dihydroergotamín, ergotamín,
- liek používaný na liečbu dlhodobej bolesti nazývaný fentanyl,
- liek používaný na kontrolu mimovoľných pohybov alebo zvukov nazývaný pimozid,
- liek, ktorý vám pomôže prestať fajčiť, nazývaný bupropión
- lieky používané na zníženie hladiny cukru v krvi nazývané repaglinid a tolbutamid,
- liek, ktorý zabraňuje zrážaniu krvi nazývaný warfarín,
- liek používaný na znižovanie množstva kyseliny produkovanej v žalúdku nazývaný omeprazol,
- liek používaný na úpravu vysokého krvného tlaku nazývaný valsartan,
- skupina liekov používaná na zníženie cholesterolu nazývaná statíny,
- hormonálne lieky používané na antikoncepciu, pozri časť „Antikoncepcia - pre mužov a ženy“ nižšie.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených skutočností (alebo ak si nie ste istí), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Užívanie lieku VITRAKVI s jedlom a nápojmi
Počas užívania lieku VITRAKVI nejedzte grapefruit a nepite grapefruitovú šťavu. Je to preto, že môže zvýšiť množstvo lieku VITRAKVI vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete mať dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Počas tehotenstva nesmiete užívať Vitrakvi, pretože účinok VITRAKVI na nenarodené dieťa nie je známy.

Dojčenie
Počas užívania tohto lieku a po dobu 3 dní po poslednej dávke nedojčite. Je to preto, že nie je známe, či VITRAKVI prechádza do materského mlieka.

Antikoncepcia – pre mužov a ženy
Počas užívania tohto lieku sa vyhnite otehotneniu.
Ak môžete otehotnieť, lekár vám má pred začatím liečby urobiť tehotenský test.
Počas užívania VITRAKVI a najmenej jeden mesiac po poslednej dávke musíte používať účinné metódy antikoncepcie, ak
- ste schopná otehotnieť. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, mali by ste tiež použiť aj bariérovú metódu, ako napríklad kondóm.
- máte pohlavný styk so ženou schopnou otehotnieť.

Poraďte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe antikoncepcie pre vás.

Vedenie vozidiel, jazdenie na bicykli a obsluha strojov
VITRAKVI môže spôsobiť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

VITRAKVI obsahuje:
- **sacharózu**: môže byť škodlivá pre zuby. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- 22 mg **sorbitolu** v 1 ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám alebo vášmu dieťaťu lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete alebo dostanete tento liek.
- menej ako 1 mmol (23 mg) **sodíka** v 5 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka,
- 1,2 mg **propylénglykolu** v 1 ml. Ak má vaše dieťa menej ako 4 týždne, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika pred podaním tohto lieku dieťaťu, obzvlášť ak sú dieťaťu podávané iné lieky s obsahom propylénglykolu alebo alkoholu.
- **parahydroxybenzoát**: môže spôsobiť alergické reakcie (potenciálne oneskorené).

3. Ako užívať VITRAKVI

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku užívať
Dospelí (od 18 rokov)
- Odporúčaná dávka lieku VITRAKVI je 100 mg (5 ml) dvakrát denne.
- Váš lekár posúdi vašu dávku a podľa potreby ju zmení.

Deti a dospievajúci
- Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku pre vaše dieťa na základe jeho výšky a telesnej hmotnosti.
- Maximálna odporučená dávka je 100 mg (5 ml) dvakrát denne.
- Lekár vášho dieťaťa posúdi dávku a podľa potreby ju upraví.

Ako užívať tento liek

- VITRAKVI sa môže užívať s jedlom alebo bez neho.
- Počas užívania tohto lieku nejedzte grapefruit ani nepite grapefruitovú šťavu.
- Spolu s týmto liekom potrebujete adaptér fľaše (s priemerom 28 mm) a striekačku, ktorá sa dá použiť na podávanie liekov ústami. Pre dávky menšie ako 1 ml použite 1 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,1 ml. Pre dávky 1 ml a vyššie použite 5 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,2 ml.
  - Stlačte viečko fľaše a jeho otočením proti smeru hodinových ručičiek, tak otvoríte fľašu.
  - Vložte adaptér fľaše do hrdla fľaše a uistite sa, že je dobre pripevnený.
  - Piest úplne zatlačte do striekačky a potom vložte striekačku do otvoru v adaptéri. Fľašu prevráťte hore dnom.
  - Potiahnutím piestu nadol naplňte perorálnu striekačku malým množstvom roztoku a potom stlačením piestu smerom nahor odstráňte všetky veľké bubliny, ktoré sú v striekačke.
  - Potiahnite piest smerom nadol po značku zodpovedajúcu dávke v ml, ktorú vám predpísal váš lekár.
  - Prevráťte fľašu do pôvodnej polohy a vyberte striekačku z adaptéra.
  - Vložte striekačku do úst tak, aby smerovala na vnútornú stranu líca - to umožní prirodzene prehĺtať liek. Pomaly stláčajte piest.
  - Nasaďte uzáver fľaše a tesne uzavrite fľašu - adaptér nechajte vo fľaši.

  VITRAKVI sa v prípade potreby môže podávať cez nosovú alebo žalúdočnú výživovú sondu. Podrobné informácie o tom, ako to urobiť, získate od svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak užijete viac lieku VITRAKVI, ako máte

Povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu

Ak vynecháte dávku lieku VITRAKVI

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ani ak budete po užití tohto lieku vracať. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať VITRAKVI

Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Je dôležité užívať VITRAKVI tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám predpísal váš lekár, ihneď sa obráťte na svojho lekára.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**, **ihneď sa obráťte na svojho lekára**:

- pocit závratu (veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb), brnenie, trpnutie alebo pocit pálenia v rukách a chodidlách, problémy s bežnou chôdzou (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať až 1 z 10 osôb). Môžu to byť príznaky **problémov s nervovým systémom**.

Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku alebo pozastaviť, či ukončiť liečbu.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- môžete vyzerať bledo a pociťovať tlkot srdca, čo sú príznaky nízkeho počtu červených krviniek (anémia),
- príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, čo sú príznaky nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia, leukopénia),
- pocit na vracanie (nevoľnosť alebo vracanie),
- hnačka,
- zápcha,
- bolesť svalov (myalgia),
- pocit únavy (únava),
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvných testoch,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- môžu sa u vás rýchlejšie tvoriť podliatiny alebo môžete ľahšie krvácať, čo môžu byť príznaky zníženého počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- zmena vnímania chuti (dysgeúzia),
- svalová slabosť,
- zvýšenie hladín „alkalickej fosfatázy“v krvných testoch (veľmi časté u detí).

Neznáme (nie je známe, ako často sa vyskytujú)
- môže sa u vás vyskytnúť kombinácia únavy, bolesti hornej pravej časti žalúdka, strata chuti do jedla, nevoľnosť alebo vracanie, zožltnutie kože alebo očí, rýchlejšia tvorba podliatin alebo ľahšie krvácanie a tmavé sfarbenie moču. Môžu to byť príznaky problémov s pečeňou.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VITRAKVI

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a fľaše po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2°C-8°C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Po otvorení fľaše musíte liek spotrebovať do 30 dní od otvorenia.
- Neužívajte tento liek, ak fľaša alebo uzáver fľaše so závitom vyzerajú poškodené alebo obsah fľaše vyzerá, že vytiekol.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VITRAKVI obsahuje
Liečivo je larotrektinib.
Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg larotrektinibu (vo forme sulfátu).

Ďalšie zložky sú:
- čistená voda
- sacharóza
- hydroxypropylbetadex 0.69
- glycerol (E 422)
- sorbitol (E 420)
- citrát sodný (E 331)
- dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E 339)
- kyselina citrónová (E 330)
- propylénglykol (E 1520)
- sorbát draselný (E 202)
- metylparahydroxybenzoát (E 218)
- príchuť citrusových plodov
- prírodné ochucovadlo

Ďalšie informácie si pozrite v odseku "VITRAKVI obsahuje" v časti 2.

Ako vyzerá VITRAKVI a obsah fľaše
VITRAKVI je číry žltý až oranžový perorálny roztok.

Každá škatuľa obsahuje 1 sklenenú fľašu s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcu 100 ml perorálneho roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 **48 38 58**
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

VITRAKVI 20 mg/ml perorálny roztok
larotrektinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia bola napísaná pre osoby užívajúce tento liek. Ak dávate tento liek svojmu dieťaťu, nahraďte v celom texte všetky označenia „vy“ v príslušnom tvare slovným spojením „vaše dieťa“ v príslušnom tvare.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI
3. Ako užívať VITRAKVI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VITRAKVI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VITRAKVI a na čo sa používa

Na čo sa VITRAKVI používa
VITRAKVI obsahuje účinnú látku larotrektinib.

Používa sa u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu solídnych nádorov (rakoviny) v rôznych častiach tela, ktoré sú spôsobené zmenou génu neurotropného tyrozínkinázového receptora (NTRK). VITRAKVI sa používa len ak
- sú tieto rakovinové ochorenia pokročilé alebo sa rozšírili do iných častí tela, prípadne ak chirurgický zákrok na odstránenie rakoviny pravdepodobne spôsobí závažné komplikácie **a**
- neexistujú žiadne uspokojivé možnosti liečby.

Skôr ako dostanete VITRAKVI, váš lekár vykoná test, aby zistil, či máte zmenu génu NTRK.

Ako VITRAKVI účinkuje
U pacientov s rakovinou spôsobenou zmeneným génom NTRK táto zmena génu spôsobuje, že ich telo vytvára abnormálny proteín nazývaný fúzny proteín TRK, ktorý vedie k nekontrolovanému rastu buniek a rakovine. VITRAKVI blokuje účinok fúznych proteínov TRK a môže tak spomaliť alebo zastaviť rast rakoviny. Môže tiež pomôcť zmenšiť nádor.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek VITRAKVI účinkuje alebo prečo vám bol predpísaný, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VITRAKVI

Neužívajte VITRAKVI, ak
- ste alergický na larotrektinib alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Testy a kontroly
VITRAKVI môže zvýšiť množstvo pečeňových enzýmov ALT, AST a bilirubínu vo vašej krvi. Váš lekár vykoná pred liečbou a počas nej krvné testy na kontrolu hladín ALT, AST a bilirubínu a toho, ako dobre pracuje vaša pečeň.

Iné lieky a VITRAKVI
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým VITRAKVI účinkuje, alebo VITRAKVI môže ovplyvniť účinok iných liekov. Predovšetkým informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
- lieky používané na liečbu plesňových alebo bakteriálnych infekcií nazývané itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, troleandomycín,
- liek používaný na liečbu Cushingovho syndrómu nazývaný ketokonazol,
- lieky používané na liečbu infekcie HIV nazývané atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutín, efavirenz,
- liek používaný na liečbu depresie nazývaný nefazodón,
- lieky používané na liečbu epilepsie nazývané fenytoín, karbamazepín, fenobarbitál,
- bylinkový liek používaný na liečbu depresie nazývaný ľubovník bodkovaný,
- liek používaný na liečbu tuberkulózy nazývaný rifampicín,
- liek používaný na úľavu od silnej bolesti nazývaný alfentanil,
- lieky používané na prevenciu odmietnutia orgánov po transplantácii orgánov nazývané cyklosporín, sirolimus, takrolimus,
- liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu nazývaný chinidín,
- lieky používané na liečbu migrén nazývané dihydroergotamín, ergotamín,
- liek používaný na liečbu dlhodobej bolesti nazývaný fentanyl,
- liek používaný na kontrolu mimovoľných pohybov alebo zvukov nazývaný pimozid,
- liek, ktorý vám pomôže prestať fajčiť, nazývaný bupropión
- lieky používané na zníženie hladiny cukru v krvi nazývané repaglinid a tolbutamid,
- liek, ktorý zabraňuje zrážaniu krvi nazývaný warfarín,
- liek používaný na znižovanie množstva kyseliny produkovanej v žalúdku nazývaný omeprazol,
- liek používaný na úpravu vysokého krvného tlaku nazývaný valsartan,
- skupina liekov používaná na zníženie cholesterolu nazývaná statíny,
- hormonálne lieky používané na antikoncepciu, pozri časť „Antikoncepcia - pre mužov a ženy“ nižšie.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených skutočností (alebo ak si nie ste istí), poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Užívanie lieku VITRAKVI s jedlom a nápojmi
Počas užívania lieku VITRAKVI nejedzte grapefruit a nepite grapefruitovú šťavu. Je to preto, že môže zvýšiť množstvo lieku VITRAKVI vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie
Tehotenstvo
Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete mať dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
Počas tehotenstva nesmiete užívať Vitrakvi, pretože účinok VITRAKVI na nenarodené dieťa nie je známy.

Dojčenie
Počas užívania tohto lieku a po dobu 3 dní po poslednej dávke nedojčite. Je to preto, že nie je známe, či VITRAKVI prechádza do materského mlieka.

Antikoncepcia – pre mužov a ženy
Počas užívania tohto lieku sa vyhnite otehotneniu.
Ak môžete otehotnieť, lekár vám má pred začatím liečby urobiť tehotenský test.
Počas užívania VITRAKVI a najmenej jeden mesiac po poslednej dávke musíte používať účinné metódy antikoncepcie, ak
- ste schopná otehotnieť. Ak používate hormonálnu antikoncepciu, mali by ste tiež použiť aj bariérovú metódu, ako napríklad kondóm.
- máte pohlavný styk so ženou schopnou otehotnieť.

Poraďte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe antikoncepcie pre vás.

Vedenie vozidiel, jazdenie na bicykli a obsluha strojov
VITRAKVI môže spôsobiť závrat alebo únavu. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

VITRAKVI obsahuje:
- 2 mg **benzoanu sodného** v 1 ml.
- menej ako 1 mmol (23 mg) **sodíka** v 5 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať VITRAKVI

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku užívať
Dospelí (od 18 rokov)
- Odporúčaná dávka lieku VITRAKVI je 100 mg (5 ml) dvakrát denne.
- Váš lekár posúdi vašu dávku a podľa potreby ju zmení.

Deti a dospievajúci
- Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku pre vaše dieťa na základe jeho výšky a telesnej hmotnosti.
- Maximálna odporučená dávka je 100 mg (5 ml) dvakrát denne.
- Lekár vášho dieťaťa posúdi dávku a podľa potreby ju upraví.

Ako užívať tento liek

- VITRAKVI sa môže užívať s jedlom alebo bez neho.
- Počas užívania tohto lieku nejedzte grapefruit ani nepite grapefruitovú šťavu.
- Spolu s týmto liekom potrebujete adaptér fľaše (s priemerom 28 mm) a striekačku, ktorá sa dá použiť na podávanie liekov ústami. Pre dávky menšie ako 1 ml použite 1 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,1 ml. Pre dávky 1 ml a vyššie použite 5 ml perorálnu striekačku so značkami odstupňovanými po 0,2 ml.
  - Stlačte viečko fľaše a jeho otočením proti smeru hodinových ručičiek, tak otvoríte fľašu.
  - Vložte adaptér fľaše do hrdla fľaše a uistite sa, že je dobre pripevnený.
  - Piest úplne zatlačte do striekačky a potom vložte striekačku do otvoru v adaptéri. Fľašu prevráťte hore dnom.
  - Potiahnutím piestu nadol naplňte perorálnu striekačku malým množstvom roztoku a potom stlačením piestu smerom nahor odstráňte všetky veľké bubliny, ktoré sú v striekačke.
  - Potiahnite piest smerom nadol po značku zodpovedajúcu dávke v ml, ktorú vám predpísal váš lekár.
  - Prevráťte fľašu do pôvodnej polohy a vyberte striekačku z adaptéra.
  - Vložte striekačku do úst tak, aby smerovala na vnútornú stranu líca - to umožní prirodzene prehĺtať liek. Pomaly stláčajte piest.
  - Nasaďte uzáver fľaše a tesne uzavrite fľašu - adaptér nechajte vo fľaši.

  VITRAKVI sa v prípade potreby môže podávať cez nosovú alebo žalúdočnú výživovú sondu. Podrobné informácie o tom, ako to urobiť, získate od svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak užijete viac lieku VITRAKVI, ako máte

Povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu

Ak vynecháte dávku lieku VITRAKVI

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ani ak budete po užití tohto lieku vracať. Ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať VITRAKVI

Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Je dôležité užívať VITRAKVI tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám predpísal váš lekár, ihneď sa obráťte na svojho lekára.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**, **ihneď sa obráťte na svojho lekára**:

- pocit závratu (veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb), brnenie, trpnutie alebo pocit pálenia v rukách a chodidlách, problémy s bežnou chôdzou (častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať až 1 z 10 osôb). Môžu to byť príznaky **problémov s nervovým systémom**.

Váš lekár sa môže rozhodnúť znížiť dávku alebo pozastaviť, či ukončiť liečbu.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- môžete vyzerať bledo a pociťovať tlkot srdca, čo sú príznaky nízkeho počtu červených krviniek (anémia),
- príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, čo sú príznaky nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia, leukopénia),
- pocit na vracanie (nevoľnosť alebo vracanie),
- hnačka,
- zápcha,
- bolesť svalov (myalgia),
- pocit únavy (únava),
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvných testoch,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):
- môžu sa u vás rýchlejšie tvoriť podliatiny alebo môžete ľahšie krvácať, čo môžu byť príznaky zníženého počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- zmena vnímania chuti (dysgeúzia),
- svalová slabosť,
- zvýšenie hladín „alkalickej fosfatázy“v krvných testoch (veľmi časté u detí).

Neznáme (nie je známe, ako často sa vyskytujú)
- môže sa u vás vyskytnúť kombinácia únavy, bolesti hornej pravej časti žalúdka, strata chuti do jedla, nevoľnosť alebo vracanie, zožltnutie kože alebo očí, rýchlejšia tvorba podliatin alebo ľahšie krvácanie a tmavé sfarbenie moču. Môžu to byť príznaky problémov s pečeňou.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VITRAKVI

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a fľaše po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2°C-8°C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Po otvorení fľaše musíte liek spotrebovať do 10 dní od otvorenia.
- Neužívajte tento liek, ak fľaša alebo uzáver fľaše so závitom vyzerajú poškodené alebo obsah fľaše vyzerá, že vytiekol.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VITRAKVI obsahuje
Liečivo je larotrektinib.
Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg larotrektinibu (vo forme sulfátu).

Ďalšie zložky sú:
- čistená voda
- hydroxypropylbetadex 0.69
- sukralóza (E 955)
- citrónan sodný (E 331)
- benzoan sodný (E 211)
- jahodová príchuť
- kyselina citrónová (E 330)

Ďalšie informácie si pozrite v odseku "VITRAKVI obsahuje" v časti 2.

Ako vyzerá VITRAKVI a obsah fľaše
VITRAKVI je bezfarebný až žltý alebo oranžový alebo červený alebo hnedastý perorálny roztok.

Každá škatuľa obsahuje 2 sklenené fľaše s detským bezpečnostným uzáverom, každá obsahuje 50 ml perorálneho roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 **48 38 58**
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.