

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky  
VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 25 mg.

#### VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje larotrectinibi sulfas odpovídající larotrectinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

#### VITRAKVI 25 mg tvrdé tobolky

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

#### VITRAKVI 100 mg tvrdé tobolky

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

### Dávkování

#### Dospělí

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

#### Pediatrická populace

Dávkování u pediatrických pacientů vychází z plochy povrchu těla (body surface area, BSA). Doporučená dávka larotrektinibu u pediatrických pacientů je 100 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (v maximální výši 100 mg na dávku) až do progresu onemocnění nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

#### Vynechání dávky

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

#### Úprava dávky

U všech nežádoucích účinků 2. stupně může být vhodné pokračovat v podávání dávky, doporučuje se však pečlivě sledovat pacienta, aby nedošlo ke zhoršení toxicity.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Pediatričtí pacienti užívající 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně mají zůstat na této dávce i v případě, že během léčby plocha povrchu jejich těla přesáhne 1,0 m<sup>2</sup>. Maximální dávka při třetí úpravě dávky má být 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně.

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

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

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

Laboratorní parametry	Doporučená opatření
2. stupeň ALT a/nebo AST (> 3krát ULN a ≤ 5krát ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Po zjištění toxicity 2. stupně provádějte často sériová laboratorní vyšetření, dokud se nežádoucí účinek neupraví. Cílem je zjistit, zda je nutné podávání dávek přerušit nebo dávky snížit.</li> </ul>
3. stupeň ALT a/nebo AST (> 5krát ULN a ≤ 20krát ULN) nebo 4. stupeň ALT a/nebo AST (> 20krát ULN) s bilirubinem < 2krát ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Přerušete léčbu, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nezlepší na hodnotu z výchozího stavu. Často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu. Pokud se nežádoucí účinek neupraví, léčbu trvale vysadte.</li> <li>- Pokud se nežádoucí účinek upraví, léčbu znovu zahajte v dávce odpovídající hodnotě při následující úpravě dávky. Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem.</li> <li>- Pokud po opětovém zahájení léčby dojde ke zvýšení hodnoty na 4. stupeň ALT a/nebo AST, léčbu trvale vysadte.</li> </ul>
ALT a/nebo AST ≥ 3krát ULN s bilirubinem ≥ 2krát ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vysadte léčbu a často sledujte funkci jater, dokud se nežádoucí účinek neupraví nebo nevrátí na hodnotu z výchozího stavu.</li> <li>- Zvažte trvalé vysazení léčby.</li> <li>- Léčba se má znovu zahájit jen u těch pacientů, u nichž přínos převažuje nad rizikem.</li> <li>- Pokud se léčba znovu zahájí, má dávka odpovídat nejbližší nižší hodnotě dávky. Po opětovém zahájení léčby často sledujte funkci jater.</li> <li>- Pokud se po opětovém zahájení léčby nežádoucí účinek vyskytne znovu, léčbu trvale vysadte.</li> </ul>

ALT alaninaminotransferáza

AST aspartátaminotransferáza

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

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

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

### Porucha funkce ledvin

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

### Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

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

### Způsob podání

Přípravek VITRAKVI je určen k perorálnímu podání.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinnost napříč nádorovými typy

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

#### Neurologické nežádoucí účinky

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

## Hepatotoxicita

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

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

Před podáním první dávky, poté během prvního měsíce léčby každé 2 týdny, následovně v průběhu prvních 6 měsíců léčby každý měsíc a poté pravidelně během léčby je tedy třeba sledovat funkci jater včetně hladiny ALT, AST, ALP a bilirubinu. Pacienty, u nichž došlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz, je nutné vyšetřovat častěji (viz bod 4.2).

### Současné podávání s induktory CYP3A4/P-gp

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

### Antikoncepce u žen a mužů

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

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných látek na larotrektinib

#### *Účinky inhibitorů CYP3A, P-gp a BCRP na larotrektinib*

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

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

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

### Účinky induktorů CYP3A a P-gp na larotreklinib

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

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

### Účinky larotreklinibu na jiné látky

#### Účinky larotreklinibu na substráty CYP3A

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

Při současném podávání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím (např. alfentanilu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, fentanylu, pimozidu, chinidinu, sirolimu nebo takrolimu) pacientům užívajícím přípravek VITRAKVI je nutno postupovat opatrně. Je-li souběžně podávání substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím u pacientů užívajících přípravek VITRAKVI nutné, může být třeba s ohledem na nežádoucí účinky dávku substrátů CYP3A snížit.

#### Účinky larotreklinibu na substráty CYP2B6

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

#### Účinky larotreklinibu na substráty jiných transportérů

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

#### Účinky larotreklinibu na substráty enzymů regulovaných PXR

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

### Hormonální antikoncepce

V současné době není známo, zda larotreklinib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Ženy ve fertilním věku je rovněž třeba poučit, aby během léčby přípravkem VITRAKVI a alespoň jeden měsíc po užití poslední dávky používaly vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, že by larotrektinib snižoval účinnost systémově účinkující hormonální antikoncepce. Jako preventivní opatření je třeba ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci doporučit, aby k této antikoncepci přidaly bariérovou metodu.

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

### Těhotenství

Údaje o podávání larotrektinibu těhotným ženám nejsou k dispozici.

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

### Kojení

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

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku VITRAKVI ( $\geq 20\%$ ) byly v pořadí dle klesající frekvence zvýšená hladina ALT (35 %), zvýšená hladina AST (32 %), zvracení (29 %), anemie (28 %), zácpa (27 %), průjem (26 %), nauzea (23 %), únava (22 %) a závrať (20 %).

Většina těchto nežádoucích účinků byla 2. nebo 3. stupně. U nežádoucích účinků sníženého počtu neutrofilů (2 %), zvýšené hladiny ALT (1 %), zvýšené hladiny AST, sníženého počtu leukocytů, sníženého počtu trombocytů, svalové slabosti a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy v krvi (u každého

< 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 4. stupeň. U nežádoucích účinků anemie (6 %), zvýšení tělesné hmotnosti (4 %), průjmu (3 %), poruch chůze a zvracení (u každého 1 %) a únavy, závratí, parestezie, nauzey, myalgie a zácpy (u každého < 1 %) byl nejvyšším hlášeným stupněm 3. stupeň.

Trvalé ukončení léčby přípravkem VITRAKVI z důvodů naléhavé léčby nežádoucích účinků se vyskytlo u 2 % pacientů (po 2 případech sníženého počtu neutrofilů, zvýšené hladiny ALT a zvýšené hladiny AST, po 1 případě poruch chůze a svalové slabosti). K většině nežádoucích účinků vedoucích ke snížení dávky došlo u prvních třech měsících léčby.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku VITRAKVI byla hodnocena u 361 pacientů s nádory s pozitivitou fúzního genu *TRK* v jednom ze tří probíhajících klinických hodnocení, studií 1, 2 („NAVIGATE“) a 3 („SCOUT“) a v období po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní charakteristika populace zahrnovala pacienty s mediánem věku 39,0 let (rozmezí: 0 až 90), 37 % bylo pediatrických pacientů. Medián doby léčby pro celkovou bezpečnostní populaci (n=361) byl 13,1 měsíce (rozmezí: 0,1 až 76,4).

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

Nežádoucí účinky přípravku jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů.

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

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

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Všechny stupně	3. /4. stupeň
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	
	Časté	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) <sup>a</sup> Snížený počet leukocytů (leukopenie) <sup>a, b</sup>
	Méně časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) <sup>a, b</sup>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať	
	Časté	Poruchy chůze Parestezie	Poruchy chůze
	Méně časté		Závrať Parestezie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	



	Časté	Dysgeuzie <sup>c</sup>	Průjem
	Méně časté		Zvracení Nauzea Zácpa
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Není známo	Poškození jater <sup>d</sup>	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Myalgie	Q
	Časté	Svalová slabost	
	Méně časté		Myalgie Svalová slabost <sup>a, b</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava	
	Méně časté		Únava
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)	
	Časté	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) <sup>a</sup> Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) <sup>a</sup> Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti)
	Méně časté		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Byly hlášeny nežádoucí účinky 4. stupně

<sup>b</sup> Frekvence činila u každého stupně < 1 %

<sup>c</sup> Nežádoucí účinek dysgeuzie zahrnuje preferované termíny „dysgeuzie“ a „porucha chuti“

<sup>d</sup> Zahrnuje případy s hodnotou ALT/AST ≥ 3krát ULN a hodnotou bilirubinu ≥ 2krát ULN

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Kojenci a batolata (n=43) <sup>a</sup>	Děti (n=67) <sup>b</sup>	Dospívající (n=25) <sup>c</sup>	Pediatričtí pacienti (n=135)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie)	Anemie Snížený počet neutrofilů (neutropenie) Snížený počet leukocytů (leukopenie) Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)
	Časté		Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	Snížený počet trombocytů (trombocytopenie)	
Poruchy nervového systému	Velmi časté			Závrať	
	Časté	Závrať	Závrať Parestézie Poruchy chůze	Parestézie Poruchy chůze	Závrať Parestézie Poruchy chůze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem	Nauzea Zácpa Zvracení Průjem
	Časté		Dysgeuzie		Dysgeuzie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Časté		Svalová slabost	Svalová slabost	Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	Únava	Únava	Únava
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) Zvýšení tělesné hmotnosti (abnormální přírůstek tělesné hmotnosti) Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi

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

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Neurologické nežádoucí účinky*

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) byl nejvyšším pozorovaným stupněm neurologických nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupeň, jenž byl zaznamenán u 10 (3 %) pacientů; zahrnoval poruchy chůze (4 pacienti, 1 %), závrať (3 pacienti, < 1 %) a parestezii (3 pacienti, < 1 %). Celková incidence byla 20 % u závratí, 6 % u parestezie a 5 % u poruch chůze. Neurologické nežádoucí účinky vedoucí k úpravě dávky nebo přerušení léčby zahrnovaly závrať (1 %), poruchy chůze (< 1 %) a parestezii (< 1 %). Jeden pacient trvale ukončil léčbu kvůli poruchám chůze 3. stupně. Ve všech případech s výjimkou jednoho mohli pacienti s doloženou protinádorovou aktivitou, jimž bylo nutné snížit dávku, pokračovat v užívání snížených dávek a/nebo podle rozpisu (viz bod 4.4).

### *Hepatotoxicita*

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

V databázi vyhodnocení celkové bezpečnosti (n = 361) bylo nejvyšším pozorovaným stupněm zvýšení aminotransferáz zvýšení hladiny ALT 4. stupně u 7 pacientů (2 %) a zvýšení hladiny AST u 4 pacientů (1 %). Zvýšení hladiny ALT 3. stupně bylo zaznamenáno u 25 pacientů (7 %) a AST 3. stupně u 22 pacientů (6 %). Většina zvýšení hladiny 3. stupně byla přechodná, objevila se v prvních třech měsících léčby a upravila se na 1. stupeň do 3.– 4. měsíce. Zvýšení hladiny ALT 2. stupně bylo pozorováno u 35 pacientů (10 %) a AST 2. stupně u 32 pacientů (9 %), zvýšení hladiny ALT 1. stupně pak u 173 pacientů (48 %) a AST 1. stupně u 177 (49 %) pacientů.

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

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

## Další informace týkající se zvláštních populací

### *Pediatrickí pacienti*

Z 361 pacientů léčených přípravkem VITRAKVI bylo 135 (37 %) pacientů ve věku od narození do 18 let (n=13 od narození až < 3 měsíce, n=4 ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 měsíců, n=17 ve věku ≥ 6 měsíců až < 12 měsíců, n=9 ve věku ≥ 12 měsíců až < 2 roky, n=31 ve věku ≥ 2 roky až < 6 let, n=36 ve věku ≥ 6 let až < 12 let, n=25 ve věku ≥ 12 let až < 18 let). Většina nežádoucích účinků dosáhla závažnosti 1. nebo 2. stupně a vymizela, aniž by bylo nutné upravit dávky přípravku VITRAKVI nebo přípravek vysadit. Nežádoucí účinky závažnosti 3. nebo 4. stupně byly obecně častěji pozorovány u pacientů ve věku < 6 let. Byly hlášeny u 69 % pacientů od narození do < 3 měsíce a u 44 % pacientů ve věku ≥ 3 měsíce až < 6 let. Bylo hlášeno, že snížení počtu neutrofilů vedlo k přerušení studijní medikace, úpravě dávky a přerušení dávkování.

### *Starší pacienti*

Z 361 pacientů v populaci pro vyhodnocení celkové bezpečnosti, kterým byl přípravek VITRAKVI podáván, bylo 69 (19 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 22 (6 %) pacientů ve věku 75 let nebo starších. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 65 let) odpovídá bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších pacientů. Nežádoucí účinek závrat' (30 % vs. 28 % u všech dospělých pacientů), anemie (35 % vs. 27 % u všech dospělých pacientů), průjem (25 % vs. 22 % u všech dospělých pacientů), svalová slabost (13 % vs. 10 % u všech dospělých pacientů), snížený počet trombocytů (12 % vs. 6 % u všech dospělých pacientů), poruchy chůze (9 % vs. 5 % u všech dospělých pacientů) a dysgeuzie (9 % vs. 6 % u všech dospělých pacientů) byly častější u pacientů ve věku 65 let nebo starších.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanismus účinku

Larotrektnib je adenosintrifosfát (ATP) kompetitivní a selektivní inhibitor kinázy tropomyozinových receptorů (TRK) záměrně připravený tak, aby nedocházelo k jeho aktivitě s necílenými (off-target) kinázami. Cílem působení larotrektnibu je rodina proteinů TRK zahrnující proteiny TRKA, TRKB a TRKC, jež jsou zakódovány prostřednictvím genů *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* (v uvedeném pořadí). V širokém panelu testů purifikace enzymů inhiboval larotrektnib TRKA, TRKB a TRKC, hodnoty  $IC_{50}$  přitom dosahovaly 5-11 nM. K jediné další aktivitě kinázy docházelo při koncentraci 100krát vyšší. U nádorových modelů *in vitro* a *in vivo* larotrektnib vykazoval protinádorovou aktivitu u buněk s konstitutivní aktivací proteinů TRK způsobenou genovou fúzí, delecí regulační domény proteinu, nebo u buněk s overexpresí proteinů TRK.

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

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

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

## Farmakodynamické účinky

### *Srdeční elektrofyziologie*

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

## Klinická účinnost

### Přehled studií

Účinnost a bezpečnost přípravku VITRAKVI byla studována ve třech multicentrických, otevřených klinických studiích s jedním ramenem u dospělých a pediatrických pacientů s nádory (tabulka 5). Tyto studie stále probíhají.

Účast ve studii 1 a studii 3 („SCOUT“) byla umožněna pacientům s dokumentovanou fúzí genu *NTRK* i bez ní. Nezbytným předpokladem pro zařazení pacientů do studie 2 („NAVIGATE“) byl nádor způsobený fúzí TRK. Soubor sdružené primární analýzy pro vyhodnocení účinnosti zahrnoval 302 pacientů s nádory způsobenými fúzí TRK zařazených do všech tří studií, kteří měli měřitelné onemocnění posouzené na základě kritérií RECIST, verze 1.1, primární nádor nezasahující CNS a jimž byla k červenci 2023 podána alespoň jedna dávka larotrektnibu. Předpokladem zařazení pacientů byla

předchozí standardní léčba vhodná pro daný typ nádoru a fázi onemocnění, skutečnost, že by pacient dle názoru zkoušejícího musel podstoupit radikální chirurgický zákrok (jako je amputace končetiny, resekce obličeje nebo zákrok způsobující paralýzu) nebo nepravděpodobnost, že by pacient v pokročilém stupni onemocnění dostupnou standardní léčbu toleroval nebo z ní měl klinicky významný užitek. Hlavními měřítky výsledků v oblasti účinnosti byla míra četnosti celkové odpovědi na léčbu (overall response rate, ORR) a trvání odpovědi (duration of response, DOR), stanovené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (blinded independent review committee, BIRC).

Kromě toho bylo ve studii 2 („NAVIGATE“) a studii 3 („SCOUT“) léčeno 55 pacientů s primárními nádory CNS a měřitelným onemocněním ve výchozím stavu. Čtyřicet z 55 pacientů s primárními nádory CNS podstoupilo předchozí protinádorovou léčbu (chirurgický zákrok, radioterapii a/nebo předchozí systémovou léčbu). Odpověď nádoru hodnotil zkoušející pomocí kritérií RANO nebo RECIST, verze 1.1.

Identifikace fúzních genů *NTRK* vycházela ze vzorků tkáně pro metody molekulárních testů – sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) použitého u 320 pacientů, polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) použité u 14 pacientů, fluorescenční *in situ* hybridizace (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) použité u 18 pacientů a další metody testování (technologie sekvenování, nanostring, sanger sequencing nebo chromosome microarray) použité u 5 pacientů.

**Tabulka 5: Klinické studie, jejichž údaje byly zahrnuty do souboru analýzy účinnosti u solidních a primárních nádorů CNS**

Název studie, design studie a populace pacientů	Dávka a léková forma	Typ nádoru zařazený do analýzy účinnosti	n
<p><b>Studie 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otevřená studie zvyšování dávky a rozšíření populace fáze 1; pro rozšiřující fázi byla nutná prezenze nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i></li> <li>• Dospělí pacienti (<math>\geq 18</math> let) s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>Dávky až 200 mg jednou nebo dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)</p>	<p>Štítná žláza (n = 4) Slinné žlázy (n = 3) GIST (n = 2)<sup>a</sup> Sarkom měkké tkáně (n = 2) NSCLC (n = 1)<sup>b, c</sup> Primární nádor neznámého původu (n = 1)</p>	<p>13</p>
<p><b>Studie 2 „NAVIGATE“</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezinárodní otevřená studie nádorů fáze 2 typu „basket“</li> <li>• Dospělí a pediatričtí pacienti <math>\geq 12</math> let s pokročilými solidními nádory s fúzním genem <i>NTRK</i></li> </ul>	<p>100 mg dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)</p>	<p>NSCLC (n = 29)<sup>b, c</sup> Sarkom měkké tkáně (n = 28) Štítná žláza (n = 26)<sup>b</sup> Slinné žlázy (n = 24) Tlusté střevo (n = 24) Primární nádor CNS (n = 19) Melanom (n = 10)<sup>b</sup> Prs, nesekreční (n = 9)<sup>b</sup> Pankreas (n = 7) Prs, sekreční (n = 5) Cholangiokarcinom (n = 4) GIST (n = 3)<sup>a</sup> Žaludek (n = 3) Prostata (n = 2) Appendix, atypický karcinoid plic, sarkom kostí, děložní čípek, játra<sup>c</sup>, duodenum, zevní zvukovod<sup>b</sup>, jícen, SCLC<sup>b, d</sup>, rektum, varlata<sup>b</sup>, thymus, primární nádor neznámého původu, uroteliální karcinom, děloha (n = 1 u každého typu)</p>	<p>208</p>



<b>Studie 3 „SCOUT“</b> NCT02637687 • Mezinárodní otevřená studie zvyšování dávků a rozšíření populace fáze 1/2; pro kohortu rozšiřující fáze 2 byla nutná prezenze pokročilých solidních nádorů s fúzním genem <i>NTRK</i> , včetně lokálně pokročilého infantilního fibrosarkomu • Pediatričtí pacienti ve věku od narození do 21 let s pokročilým karcinomem nebo s primárními nádory CNS	Dávky až 100 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně (25 mg, 100 mg tobolky nebo 20 mg/ml perorální roztok)	Infantilní fibrosarkom (n = 49) Sarkom měkké tkáně (n = 42) <sup>b</sup> Primární nádor CNS (n = 36) Kongenitální mezoblastický nefrom (n = 2) Sarkom kosti (n = 2) Prs sekreční, děložní čípek, lipofibromatóza, melanom, štítná žláza (n = 1 u každého typu)	136
Celkový počet pacientů (n)*			357

\* Je tvořen 302 pacienty s odpovědí nádoru vyhodnocenou nezávislou hodnoticí komisí (IRC) a 55 pacienty s primárními nádory CNS (včetně astrocytomu, gangliogliomu, glioblastomu, gliomu, glioneuronálních nádorů, neuronálních a smíšených neuroglálních nádorů a primitivních neuroektodermálních nádorů, nespecifikovaných) s odpovědí nádoru vyhodnocenou zkoušejícím

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

<sup>b</sup> Mozkové metastázy byly pozorovány u některých pacientů s těmito typy nádorů: karcinomem plic (NSCLC, SCLC), karcinomem štítné žlázy, melanomem, nádorem prsu (nesekrečním), karcinomem zevního zvukovodu, sarkomem měkké tkáně a nádorem varlat

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

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

<sup>e</sup> Hepatocelulární karcinom

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

Výchozí charakteristiky u 55 pacientů s primárními nádory CNS s fúzním genem *NTRK* vyhodnocené zkoušejícím byly následující: medián věku 11 let (rozmezí 0-79 let), 38 pacientů ve věku < 18 let a 17 pacientů ≥ 18 let, 36 pacientů europoidní rasy a 27 mužů, hodnota výkonnostního stavu dle ECOG PS 0-1 (47 pacientů) nebo 2 (5 pacientů). Padesát dva (95 %) pacientů podstoupilo předchozí léčbu karcinomem, definovanou jako chirurgický zákrok, radioterapie nebo systémová léčba. Medián předchozího absolvovaného režimu systémové léčby měl hodnotu 1.

### Výsledky hodnocení účinnosti

Sdružené výsledky hodnocení účinnosti ve vztahu k četnosti celkové odpovědi na léčbu, trvání odpovědi, době do první odpovědi u primárně analyzované populace (n=302) a s později přidanými primárními nádory CNS (n=55) v poolované populaci (n=357) jsou uvedeny v tabulkách 6 a 7.

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

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

+ znamená pokračující stav

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

<sup>b</sup> Hodnocení zkoušejícího buď podle kritérií RANO, nebo podle kritérií RECIST v1.1 pro primární nádory CNS (55 pacientů).

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

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

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

DOR: trvání odpovědi

NE: nelze vyhodnotit

NR: nedosaženo (not reached)

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

+ označuje pokračující odpověď

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

<sup>b</sup> se 3 kompletními odpověďmi, 2 částečnými odpověďmi

<sup>c</sup> s 1 úplnou odpovědí, 2 částečnými odpověďmi

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

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

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

## Primární soubor sdružené analýzy

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

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

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

## Pacienti s primárními nádory CNS

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

## Podmínečné schválení

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

## Absorpce

Přípravek VITRAKVI je k dispozici jako tobolky nebo perorální roztok.

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

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

### *Účinky látek zvyšujících gastrické pH na larotrektinib*

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

## Distribuce

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

## Biotransformace

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

## Eliminace

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

## Exkrece

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

## Linearita/nelinearita

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

## Zvláštní populace

### *Pediatriční pacienti*

Na základě farmakokinetických populačních analýz byla expozice ( $C_{max}$  a AUC) u pediatrických pacientů při doporučené dávce 100 mg/m<sup>2</sup> a maximální výši 100 mg dvakrát denně vyšší než u dospělých (ve věku  $\geq 18$  let), jimž byla podávána dávka 100 mg dvakrát denně (viz tabulka 8). Údaje definující expozici u malých dětí (ve věku 1 měsíc až < 2 roky) při doporučené dávce jsou omezené (n=40).

**Tabulka 8: Expozice ( $C_{max}$  a AUC v den 1<sup>a</sup>) u pacientů podle věkových skupin a doporučené dávky 100 mg/m<sup>2</sup> s maximální dávkou 100 mg dvakrát denně.**

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

<sup>a</sup> plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase po dobu 24 hodin v den 1

<sup>b</sup> počet pacientů od sběru dat 26. listopadu 2020

<sup>c</sup> násobný rozdíl je poměr uvedené věkové skupiny ke skupině  $\geq 18$  let věku. Násobný rozdíl 1 neznámá rozdíl

### *Starší pacienti*

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

### *Další zvláštní populace*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Systémová toxicita

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

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

### Embryotoxicita/teratogenita

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

### Reprodukční toxicita

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

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

Larotrektinib byl podáván juvenilním potkanům od 7. do 70. dne po narození (postnatal day, PND). Mortalita před odstavením kojených mláďat (před PND 21) byla pozorována při vyšší dávkové úrovni, odpovídající 2,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Účinky na růst a nervový systém byly pozorovány při 0,5 až 4násobku AUC při doporučené dávce. Hmotnostní přírůstek u mláďat (jak samců, tak samic) před odstavením byl snížený, přičemž u samic došlo po odstavení na konci expozice k nárůstu, zatímco u samců zůstal hmotnostní přírůstek snížený i po odstavení, bez zotavení. Zpomalení růstu samců

bylo spojeno s opožděnou pubertou. Účinky na nervový systém (tj. změněná funkce zadních končetin a pravděpodobně vyšší incidence zavřených očních víček) vykazovaly částečné zotavení. Při vysoké dávkové úrovni byl také hlášen pokles míry březnosti, a to i přes normální páření.

### Genotoxicita a kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s larotrektinibem provedeny.

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

### Farmakologické studie bezpečnosti

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

#### Potiskový inkoust

Bílý šelak zbavený vosku

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

Dimetikon 1000

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.



## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Krabička obsahuje jednu lahvičku s 56 tvrdými tobolkami.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

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

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22.7.2024

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