

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 25 mg kapsuli iebsa  
VITRAKVI 100 mg kapsuli iebsa

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### VITRAKVI 25 mg kapsuli iebsa

Kull kapsula iebsa fiha larotrectinib sulfate ekwivalenti għal 25 mg ta' larotrectinib.

### VITRAKVI 100 mg kapsuli iebsa

Kull kapsula iebsa fiha larotrectinib sulfate ekwivalenti għal 100 mg ta' larotrectinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

### VITRAKVI 25 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina, bajda, opaka, b'daq ta' 2 (twila 18 mm x wiesa' 6 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "25 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula.

### VITRAKVI 100 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina, bajda, opaka, b'daq ta' 0 (twila 22 mm x wiesa' 7 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "100 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-gene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)*:

- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'VITRAKVI għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fl-għoti ta' terapiji kontra l-kanċer.

Il-preżenza ta' fużjoni tal-gene *NTRK* f'kampjun tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat qabel ma jinbeda t-trattament b'VITRAKVI.

## Požoloġija

### Adulti

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 100 mg larotrectinib darbtejn kuljum, sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Popolazzjoni pedjatrika

Id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). Id-doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi hija ta' 100 mg/m<sup>2</sup> larotrectinib darbtejn kuljum b'massimu ta' 100 mg f'kull doża sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent m'għandux jieħu żewġ doži fl-istess hin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

### Modifikazzjoni fid-doża

Għar-reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 2, jista' jkun xieraq dożaġġ kontinwu, għalkemm huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib biex jiġi żgurat li m'hemm x aggravar tat-tossiċità.

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:

- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi**

Modifikazzjoni fid-doża	Pazjenti adulti u pedjatriċi b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' mill-inqas 1.0 m <sup>2</sup>	Pazjenti pedjatriċi b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' inqas minn 1.0 m <sup>2</sup>
L-ewwel	75 mg darbtejn kuljum	75 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tieni	50 mg darbtejn kuljum	50 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tielet	100 mg darba kuljum	25 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pazjenti pedjatriċi fuq 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għandhom jibqgħu fuq din id-doża anke jekk l-erja tas-superfiċje tal-ġisem issir aktar minn 1.0 m<sup>2</sup> waqt it-trattament. Id-doża massima għandha tkun 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum meta ssir it-tielet modifikazzjoni tad-doża.

VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw VITRAKVI wara tliet modifikazzjonijiet fid-doża.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament b'VITRAKVI huma pprovduti fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati u mmanigġjar għal VITRAKVI għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied**

Parametri tal-laboratorju	Miżuri rakkomandati
ALT u/jew AST ta' grad 2 (>3x ULN u ≤5x ULN)	- Wettaq serje ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju b' mod frekwenti wara l-osservazzjoni ta' tossicità ta' grad 2, sakemm tgħaddi, biex tistabbilixxi jekk hemmx bżonn ta' interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża.
ALT u/jew AST ta' grad 3 (>5x ULN u ≤20x ULN) jew ALT u/jew AST ta' grad 4 (>20x ULN), bil-bilirubina <2x ULN	- Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tgħaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tgħaddix. - Ibda mill-ġdid fil-modifika tad-doża li jmiss jekk ir-reazzjonijiet avversi jgħaddu. It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk isseħħ zieda fl-ALT u/jew fl-AST għal grad 4 wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.
ALT u/jew AST ≥3x ULN bil-bilirubina ≥2x ULN	- Waqqaf it-trattament u mmonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tgħaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. - Ikkunsidra t-twaqqif permanenti tat-trattament. - It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Jekk jinbeda mill-ġdid, ibda bid-doża l-aktar baxxa li jmiss. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti hekk kif jinbeda mill-ġdid. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa terġa' isseħħ wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.

ALT Alanine aminotransferase  
AST Aspartate aminotransferase  
ULN il-limitu ta' fuq tan-normal

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment hafif (Child-Pugh A) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4*

Jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50%. Wara li l-inibitur ikun twaqqaf għal 3 sa 5 *half-lives* tal-eliminazzjoni, VITRAKVI għandu jinbeda mill-ġdid bid-doża meħuda qabel ma nbeda l-inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

VITRAKVI huwa għall-użu orali.

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula jew soluzzjoni orali b'bijodisponibilità orali ekwivalenti, u jista' jintuża wiehed flok l-iehor.

Il-pazjent għandu jingħata parir biex jibla' l-kapsula shiħa ma' tazza ilma. Minhabba t-toghma morra, il-kapsula m'għandhiex tinfetah, tintmagħad jew titfarrak.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel iżda m'għandhomx jittieħdu mal-grejpfrut jew ma' meraq tal-grejpfrut.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Effikaċja f' diversi tipi ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' VITRAKVI ġie stabbilit fi provi bi grupp wiehed li jkopru kampjun relattivament żgħir ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom juru fużjonijiet tal-ġene *NTRK*. Effetti favorevoli ta' VITRAKVI intwerew abbażi tar-rata ta' rispons globali u t-tul ta' rispons f' numru limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jkun kwantitattivament differenti skont it-tip ta' tumur, kif ukoll fuq tiddil ġenetiku konkomitanti (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, VITRAKVI għandu jintuża biss jekk m'hemm x għażliet ta' trattament li għalihom ġie stabbilit benefiċċju kliniku, jew fejn għażliet ta' trattament bħal dawn ġew eżawriti (jigifieri, l-ebda għażla ta' trattament sodisfaċenti).

#### Reazzjonijiet newroloġiċi

Reazzjonijiet newroloġiċi li jinkludu sturdament, disturb fil-mixi u parasteżija ġew irrappurtati f' pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Għall-maġġoranza tar-reazzjonijiet newroloġiċi, il-bidu sehħ fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati twaqqif temporanju, tnaqqis jew twaqqif permanenti tad-dożaġġ ta' VITRAKVI, skont is-severità u l-persistenza ta' dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

#### Epatotossicità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi zieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f' pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST sehħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f' pazjenti adulti.

F' pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F' pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4/P-gp

Evita l-għoti ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4/P-gp flimkien ma' VITRAKVI minhabba riskju ta' esponiment imnaqqas (ara sezzjoni 4.5).

## Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt li jkunu qed jieħdu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom siehba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' sustanzi oħra fuq larotrectinib

#### *Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib*

Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejpfrut) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

#### *Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib*

L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

### Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi oħra

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A*

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam orali b'1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuġġerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A.

Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f'pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa f'pazjenti li jkunu qed jieħdu VITRAKVI, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-substrati ta' CYP3A minhabba reazzjonijiet avversi.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-għoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' trasportaturi oħra*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa inibitur ta' OATP1B1. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġu investigati interazzjonijiet ma' substrati ta' OATP1B1. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż jekk l-għoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' OATP1B1 (eż. valsartan, statins) jistax iżid l-esponiment tagħhom.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' enzimi regolati minn PXR*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa induttur dghajjed tal-enzimi regolati minn PXR (eż. il-familja ta' CYP2C u UGT). L-għoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19 (eż. repaglinide, warfarin, tolbutamide jew omeprazole) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

#### *Kontraċettivi ormonali*

Bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'VITRAKVI.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħziena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li tevità l-użu ta' VITRAKVI waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk larotrectinib/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal 3 ijiem wara d-doża finali.

### Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar l-effett ta' larotrectinib fuq il-fertilità. Ma kinux osservati effetti rilevanti fuq il-fertilità fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

VITRAKVI għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati sturdament u għeja kbira f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib, l-aktar ta' grad 1 u 2 matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament. Dan jista' jinfluwenza l-ħila biex issuq u thaddem magni matul dan il-

perjodu ta' żmien. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni, sakemm ikunu ċerti b'mod raġonevoli li t-terapija ta' VITRAKVI ma taffettwahomx hażin (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni ( $\geq 20\%$ ) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (33%), żieda fl-AST (31%), rimettar (28%), anemija (27%), stitikezza (27%), dijarea (25%), dardir (23%), gheja (22%), u sturdament (20%).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT, żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem (kull waħda  $f < 1\%$ ). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (4%), dijarea (3%), disturb fil-mixja (1%), u gheja, sturdament, parasteżija, dardir, ugiġh fil-muskoli, u rimettar (kull wieħed  $f < 1\%$ ).

Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minhabba reazzjonijiet avversi li haġġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, każ 1 kull wieħed għal żieda fl-ALT, żieda fl-AST, disturb fil-mixja, rimettar, dgħufija fil-muskoli, gheja, u dardir). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 335 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejnin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0.1, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=335) kien ta' 14.5 xhur (firxa: 0.0, 75.2). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti (n=335) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=335) u wara t-tqegħid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombocitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtopenija) <sup>a</sup>
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) <sup>a, b</sup> Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombocitopenija) <sup>a</sup>



<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixja' Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-toghma <sup>c</sup>	Dijarea
	Mhux komuni		Rimettar Dardir
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied <sup>d</sup>	Ħsara fil-fwied <sup>a</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Ugigh fil-muskoli	
	Komuni	Dghufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Ugigh fil-muskoli Dghufija fil-muskoli <sup>a, b</sup>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	Mhux komuni		Gheja
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) <sup>a</sup> Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) <sup>a</sup> Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> kienu rrapportati reazzjonijiet ta' grad 4

<sup>b</sup> kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn < 1%

<sup>c</sup> L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti "disgewżja" u "disturb fit-toghma"

<sup>d</sup> tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥ 3x ULN u bilirubina ≥ 2x ULN

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=124); gradi kollha**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=42) <sup>a</sup>	Tfal (n=59) <sup>b</sup>	Adolexxenti (n=23) <sup>c</sup>	Pazjenti pedjatriċi (n=124)
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-togħma		Disturb fit-togħma
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni ħafna		Ugigh fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli	
	Komuni		Dghufija fil-muskoli	Dghufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dghufija fil-muskoli
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni ħafna	Gheja	Gheja	Gheja	Gheja
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem
	Komuni		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	

<sup>a</sup> Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrapportati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija) u 2 każijiet ta' zieda fl-alkaline phosphatase fid-demem. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 12-il każ ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija), 3 każijiet kull wiehed ta' Anemija, zieda fl-ALT, u Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wiehed ta' zieda fl-Alkaline phosphatase fid-demem, Dijarea, u Rimettar u każ wiehed ta' zieda fl-AST.

- <sup>b</sup> Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wiehed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-ghadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 6 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-ghadd ta' Newtrofilu (Newtropenija), 2 każijiet kull wiehed ta' Anemija u Dijarea u każ kull wiehed ta' zieda fl-ALT, zieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Rimettar, Zieda fil-piż (Zieda mhux normali fil-piż), Parasteżija u Wġiġh fil-muskoli.
- c Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rappurtati f'każ wiehed kull wiehed ta' Gheja, Disturb fil-Mixja, u Dghufija fil-muskoli.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet newroloġiċi*

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-incidenta globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (< 1%) u parasteżija (< 1%). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament għalkollox minħabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha hlief wiehed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

### *Epatotossicità*

F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inkluzi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), iż-zieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet zieda fl-ALT ta' grad 4 f'6 pazjenti (2%) u zieda fl-AST fi 3 pazjenti (1%). Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 fi 17 (5%) u 16 (5%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, deheru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'34 (10%) u 32 (10%) tal-pazjenti, rispettivament, u żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'157 (47%) u 158 (47%) tal-pazjenti rispettivament. Żidiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża sehhew fi 13 (5%) tal-pazjenti u 12 (5%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament b'mod permanenti minħabba żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3-4.

Ġew irrappurtati f'pazjenti adulti każijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f'pazjenti adulti. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiel mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

## Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Mit-335 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 124 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4  $\geq 3$  xhur sa < 6 xhur, n=17  $\geq 6$  xhur sa < 12-il xahar, n=8  $\geq 12$ -il xahar sa < sentejn, n=27  $\geq$  sentejn sa < 6 snin, n=32  $\geq 6$  snin sa < 12-il sena, n=23  $\geq 12$ -il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għaddew minghajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità ġeneralment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rappurtati f'69% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u fi 48% tal-pazjenti b'età ta'  $\geq 3$  xhur sa < 6 snin. Ġie rappurtat li tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu wassal għal waqfien tal-medicina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

### *Anzjani*

Mit-335 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 65 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 20 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (32% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (32% kontra 25% fl-adulti kollha), dghjufija muskolari (14% kontra 11% fl-adulti kollha), u disturb fil-mixi (8% kontra 5% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva b'VITRAKVI. Is-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva, it-tobba għandhom isegwu miżuri ta' appoġġ ġenerali u jittrattaw b'mod sintomatiku.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi u immunomodulanti, sustanzi antineoplastiċi, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX12.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attivitá ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1*, *NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC<sub>50</sub> bejn 5-11 nM. L-unika attivitá oħra ta' kinase seħħet f'koncentrazzjonijiet ta' 100 darba ogħla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attivitá kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostituttiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, tħassar ta' dominju regolatorju tal-proteina, jew f'ċelluli b'espressjoni żejda ta' proteini TRK.

Avvenimenti ta' fużjoni tal-ġene *in-frame* li jirriżultaw minn arrangament mill-ġdid tal-kromosomi tal-ġeni umani *NTRK1*, *NTRK2*, u *NTRK3* iwasslu għall-formazzjoni ta' proteini tal-fużjoni TRK onkogeniċi. Dawn il-proteini kimeriċi onkogeniċi godda li jirriżultaw huma espressi b'mod mhux normali u jmxexxu attivitá kostituttiva ta' kinase li sussegwentement jattivaw mogħdijiet ta' sinjalar taċ-ċelluli *downstream* involuti fil-proliferażzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli li jwasslu għall-kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK.

Ġew osservati mutazzjonijiet ta' rezistenza akkwistata wara progressjoni fuq inibituri ta' TRK. Larotrectinib kellu attivitá minima f'linji ta' ċelluli b'mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKA kinase, inkluża l-mutazzjoni ta' rezistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'rezistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawzi molekulari ta' rezistenza primarja għal larotrectinib mhumiex magħrufa. Għalhekk mhux magħruf jekk il-preżenza konkomitanti ta' *oncogenic driver* flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* taffettwax l-effikaċja ta' inibizzjoni ta' TRK. L-impatt imkejjel ta' kwalunkwe tibdil ġenomiku konkomitanti fuq l-effikaċja ta' larotrectinib huwa pprovdut hawn taħt (ara effikaċja klinika).

## Effett farmakodinamiku

### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu doži waħdiena li jvarjaw minn 100 mg sa 900 mg, VITRAKVI ma estendiex l-intervall QT għal xi punt klinikament rilevanti.

Id-doża ta' 200 mg tikkorrispondi mal-oghla esponiment ( $C_{max}$ ) simili għal dak osservat b'larotrectinib 100 mg BID fi stat fiss. Kien osservat tqassir ta' QTcF b'dożagġ ta' VITRAKVI, b'effett massimu medju osservat bejn 3 u 24 siegħa wara  $C_{max}$ , bi tnaqqis ġeometriku medju fil-QTcF mil-linja bażi ta' -13.2 msec (firxa -10 sa -15.6 msec). Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma gietx stabbilita.

## Effikaċja klinika

### *Harsa ġenerali lejn l-istudji*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wiehed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). L-istudji għadhom għaddejjin.

Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha thallew jipparteċipaw fi Studju 1 u Studju 3 ("SCOUT"). Il-pazjenti rreġistrati fi Studju 2 ("NAVIGATE") kien jeħtieġ li jkollhom kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK. Il-grupp tal-analiżi primarja tal-effikaċja miġbura f'daqqa jinkludi 272 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK irreġistrati fit-tliet studji kollha li kellhom marda li setgħet titkejjel evalwata minn RECIST v1.1, tumur primarju mhux tas-CNS u li rċievew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2022. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkun rċievew terapija standard minn qabel xierqa għat-tip tat-tumur u l-istadju tal-marda tagħhom jew li, fl-opinjoni tal-investigatur, kien ikollhom jgħaddu minn kirurġija radikali (bħal amputazzjoni ta' riġel jew driegħ, qtugħ mill-wiċċ jew proċedura li tikkawża paralisi), jew x'aktarx li ma kinux jittolleraw, jew jieħdu benefiċċju klinikament sinifikanti minn terapiji ta' kura standard disponibbli f'ambjent ta' marda avvanzata. Il-miżuri tar-riżultat maġġuri tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) u t-tul ta' żmien tar-rispons (DOR - *duration of response*), kif iddeterminat minn kumitat ta' analiżi indipendenti *blinded* (BIRC - *blinded independent review committee*).

Barra minn hekk, 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS u marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi ġew ittrattati fi Studju 2 ("NAVIGATE") u fi Studju 3 ("SCOUT"). Erbgħin mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċievew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjoterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumur ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati f'276 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.

**Tabella 5: Studji kliniċi li jikkontribwixxu għall-analiżi tal-effikaċġa f'tumuri solidi u primarji tas-CNS**

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inklużi fl-analiżi tal-effikaċġa	n
<b>Studju 1</b> NCT02122913  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' fażi 1, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-fażi ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene <i>NTRK</i></li> <li>• Pazjenti adulti (<math>\geq 18</math>-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	Doża sa 200 mg darba jew darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Tirojde (n=4) Glandola tal-bżieq (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b, c</sup> Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
<b>Studju 2 "NAVIGATE"</b> NCT02576431  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju "<i>basket</i>" dwar it-tumur, ta' fażi 2, multinazzjonali, <i>open label</i></li> <li>• Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' <math>\geq 12</math>-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Sarkoma tat-tessut artab (n=27) Tirojde (n=25) <sup>b</sup> NSCLC (n=24) <sup>b, c</sup> Glandola tal-bżieq (n=22) Tal-musrana l-kbira (n=18) Primarju tas-CNS (n=15) Melanoma (n=8) <sup>b</sup> Frixa (n=6) Sider, ma jnixxi (n=6) <sup>b</sup> Sider, inixxi (n=4) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3) <sup>a</sup> Prostata (n=2) Musrana l-ġhamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-ġhadam, Ċervikali, Tal-fwied <sup>c</sup> , tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smiġh <sup>b</sup> , Gastriku, tal-Esofagu, SCLC <sup>b, d</sup> , tar-Rektum, tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wieħed)	179
<b>Studju 3 "SCOUT"</b> NCT02637687  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' fażi 1/2, multinazzjonali, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Fażi 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i>, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment</li> <li>• Pazjenti pedjatriċi ta' <math>\geq</math> xahar sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS</li> </ul>	Doża sa 100 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=39) <sup>b</sup> Primarju tas-CNS (n=26) Nefroma mesoblastika kongenitali (n=2) Sarkoma tal-ġhadam (n=2) Tirojde (n=1) Melanoma (n=1) Sider, inixxi (n=1)	121
Numru totali ta' pazjenti (n)*			313

\* jikkonsisti minn 272 pazjent b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inklużi astroċitoma, ganglijoglijoma, glijblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mħallta u tumur newro-ektodermali primitiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur

<sup>a</sup> GIST: tumor tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)

<sup>b</sup> metastasi fil-mohh kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li għejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC), tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigh, u sarkoma tat-tessut l-artab

<sup>c</sup> NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

<sup>d</sup> SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

<sup>e</sup> karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għall-272 pazjent miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 41 sena (firxa 0-90 sena); 35% b'età ta' < 18-il sena, u 65% b'età ta' ≥ 18-il sena; 57% bojod u 49% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (89%), 2 (9%), jew 3 (2%). Tnejn u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċevew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wiehed ta' trattament sistemiku minn qabel. Sitta u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċevew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk il-272 pazjent it-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrapprezentati kienu sarkoma tat-tessut artab (25%), fibrosarkoma infantili (18%), kanċer tat-tirojde (11%), kanċer tal-pulmun (10%), u tumor tal-glandola tal-bżieq (9%). Karatteristiċi fil-linja bażi għall-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 11-il sena (firxa 1-79 sena); 28 pazjent ta' < 18-il sena, u 13-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 28 pazjent abjad u 20 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (36 pazjent), jew 2 (4 pazjenti). Erbgħin pazjent (98%) kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wiehed rċevut.

#### Riżultati tal-effikaċja

Ir-riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa għar-rata ta' rispons globali, it-tul tar-rispons u ż-żmien sal-ewwel rispons, fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (n=272) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=41) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=313), huma pprezentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

**Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa f'tumuri solidi inkluzi u esklużi tumuri primarji tas-CNS**

Parametru tal-effikaċja	Analiżi f'tumuri solidi esklużi tumuri primarji tas-CNS (n=272) <sup>a</sup>	Analiżi f'tumuri solidi inkluzi tumuri primarji tas-CNS (n=313) <sup>a, b</sup>
<b>Rata ta' rispons globali (ORR) % (n)</b> [CI ta' 95%]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Rispons sħiħ (CR)	23% (62)	20% (63)
Rispons patoloġiku sħiħ <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Rispons parzjali (PR)	39% (107)	37% (115)
<b>Żmien sal-ewwel rispons</b> (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 22.90]
<b>Tul tar-rispons</b> (medjan, xhur) [firxa]	43.3 [0.0+, 65.4+]	41.5 [0.0+, 65.4+]
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar	80%	79%
% b'tul ta' ≥ 24 xahar	66%	64%
% b'tul ta' ≥ 36 xahar	54%	52%

+ jindika li għadu għaddej

<sup>a</sup> Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (272 pazjent).

<sup>b</sup> Valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (41 pazjent).

<sup>c</sup> CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħhija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumor vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-ahjar rispons ta' qabel il-kirurġija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurġija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

**Tabella 7: Rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumur\***

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=313)	ORR <sup>a</sup>		DOR			Firxa (xhur)
		%	CI ta' 95%	xhur			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0.03+, 65.5
Fibrosarkoma infantili	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1.6+, 64.2+
Primarju tas-CNS	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3.5, 39.4+
Tirojde	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3.7+, 64.3+
Pulmun	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1.9+, 45.1+
Glandola tal-bzieq	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7.4, 59.1+
Musrana l-kbira	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5.2, 39.4
Sider	11						
Ma jnixxix <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7.4, 45.3+
Inixxi <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NR	11.1+, 31.5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-ghadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika kongenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29.4+, 44.5

DOR: tul ta' zmien tar-rispons

NR: ma ntlahaqx

\* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolangjokarcinoma (n=4); prostata, kanċer primarju mhux magħruf (n=2 kull wiehed); tal-appendiċi, ċervikali, tal-fwied, tal-musrana z-żghira, tal-kanal estern tas-smigh, gastriku, tal-esofagu, tar-rektum, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wiehed)

+ jindika rispons kontinwu

<sup>a</sup> evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1

<sup>b</sup> b'3 risponsi kompluti u 1 parzjali

<sup>c</sup> b'rispons 1 komplut u 2 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża incertezza fl-istima ta' ORR għal kull tip ta' tumur. L-ORR fil-popolazzjoni totali tista' ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumur speċifiku.

Fis-sottopopolazzjoni adulta (n=178), l-ORR kienet ta' 58%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=94), l-ORR kienet ta' 84%.

F'238 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'128 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-gene *NTRK* kienet ta' 52%, u f'110 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 76%.

#### Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 272 pazjent u ma inkludix tumuri primarji tas-CNS. Iż-zmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 19.6 xhur (firxa: 0.10 sa 75.2 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* f'Lulju 2022. Sebgha u hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 34% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 21% kienu rċevew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar, b'segwitu kontinwu fil-ħin tal-analiżi.

Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 65.4+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 58, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 51% [CI ta' 95%: 42, 60] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Sitta u tmenin



fil-mija (86%) [CI ta' 95%: 82, 90] tal-pazjenti ttrattati kienu hajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 77% [CI ta' 95%: 72, 82] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 72% [CI ta' 95%: 66, 78] wara tliet snin bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 30.8 xhur fil-hin tal-analizi, b'rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ta' 65% [CI ta' 95%: 59, 71] wara sena, 56% [CI ta' 95%: 49, 62] wara sentejn, u 43% [CI ta' 95%: 36, 50] wara 3 snin.

Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analizi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 79%.

### Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiz-żmien meta waqfet tingħabar id-*data*, mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'9 pazjenti (22%) b'1 mill-41 pazjent (2%) jirrispondu b'mod komplut u 8 pazjenti (20%) jirrispondu b'mod parzjali. 20 pazjent (49%) ieħor kellhom marda stabbli. Tnax-il pazjent (29%) kellhom marda progressiva. Fiz-żmien meta waqfet tingħabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.7 sa 50.9 xhur u kien għadu għaddej fi 13 mill-41 pazjent, b'wieħed minn dawn il-pazjenti jirċievi trattament wara l-progressjoni.

### Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

F'pazjenti bil-kanċer li ngħataw kapsuli VITRAKVI, il-livelli massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' larotrectinib inkisbu madwar siegħa wara d-dożagġ. Il-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) hija ta' madwar 3 sigħat u stat fiss jintlahaq fi żmien 8 ijiem b'akkumulazzjoni sistemika ta' 1.6 darbiet. Bid-doża rakkomandata ta' 100 mg meħuda darbtejn kuljum, il-medja aritmetika ( $\pm$  devjazzjoni standard) ta'  $C_{max}$  u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta'  $914 \pm 445$  ng/mL u  $5410 \pm 3813$  ng\*siegħa/mL, rispettivament. Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

### Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b' $C_{max}$  36% oġhla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.  $C_{max}$  ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma'  $C_{max}$  u l-AUC wara sawma ta' lejl.

### *Effett ta' sustanzi li jżidu l-pH gastrika fuq larotrectinib*

Larotrectinib għandu solubilità li tiddependi mill-pH. Studji *in vitro* juru li f'volumi likwidi rilevanti għall-passaġġ gastro-intestinali (GI - *gastrointestinal*) larotrectinib huwa solubbli għal kollox fil-firxa kollha tal-pH tal-passaġġ GI. Għalhekk, larotrectinib mhux probabbli li jiġi affettwat minn sustanzi li jimmodifikaw il-pH.

### Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg. L-irbit ta' larotrectinib mal-proteini tal-plażma umana *in vitro* kien bejn wieħed u ieħor 70% u kien indipendenti mill-koncentrazzjoni tal-medicina. Il-proporzjon tal-koncentrazzjoni fid-demem għall-plażma kien madwar 0.9.

### Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-halq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi fformat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-medicina radjuattiva fiċ-ċirkolazzjoni.

### Eliminazzjoni

Il-*half life* ta' larotrectinib fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer mogħtija 100 mg darbtejn kuljum ta' VITRAKVI kienet madwar 3 sigħat. It-tneħħija (CL - *clearance*) medja ta' larotrectinib kienet bejn wieħed u ieħor 34 L/sieġha wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

### Tneħħija

Wara l-ghoti mill-halq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 39% giet irkuprata fl-awrina u meta nġatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 53% giet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala medicina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (għol-vini), li jindika li t-tneħħija diretta mill-kliewi kienet responsabbli għal 29% tat-tneħħija totali.

### Linearità / nuqqas ta' linearità

L-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin fil-plażma (AUC - *area under the plasma concentration-time curve*) u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$  - *maximum plasma concentration*) ta' larotrectinib wara doża waħda f'individwi adulti f'saħħithom kienu proporzjonali mad-doża sa 400 mg u ftit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti pedjatriċi*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID kien oġhla minn dak fl-adulti (età ta' ≥ 18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).

Data li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=40).

**Tabella 8: Exponent (C<sub>max</sub> u AUC f'jum 1<sup>a</sup>) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID**

Grupp ta' età	n=348 <sup>b</sup>	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena <sup>c</sup>	
		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a</sup>
1 sa < 3 xhur	9	4.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	2.6	2.5
6 sa < 12-il xhar	18	2.5	1.9
sena sa < sentejn	9	2.0	1.4
sentejn sa < 6 snin	31	2.0	1.4
6 sa < 12-il sena	26	1.5	1.2
12 sa < 18-il sena	27	1.2	1.0
≥ 18-il sena	224	1.0	1.0

<sup>a</sup> erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-hin għal 24 siegħa f'jum 1

<sup>b</sup> numru ta' pazjenti mis-26 ta' Novembru 2020 meta waqfet tingabar id-*data*

<sup>c</sup> drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

### *Anzjani*

Hemm *data* limitata fl-anzjani. *Data* PK hija disponibbli biss f'zewġ pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.3, 2 u 3.2 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-fwied. C<sub>max</sub> għet osservata li żdiedet fitit b'1.1, 1.1 u 1.5 darbiet aktar, rispettivament.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju li jehtiegu d-dijalisi, u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-kliewi normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi għet osservata żieda fis-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.25 u 1.46 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliewi.

### *Popolazzjonijiet speċjali oħrajn*

Is-sess ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' larotrectinib b'mod klinikament sinifikanti. Ma kienx hemm biżżejjed *data* biex tiġi investigata l-influwenza potenzjali tar-razza fuq l-esponent sistemiku għal larotrectinib.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossiċità sistemika

It-tossiċità sistemika għet evalwati fi studji b'għoti mill-ħalq kuljum sa 3 xhur fil-firien u fix-xadini. Leżjonijiet fil-ġilda li jillimitaw id-doża kienu osservati fil-firien biss u kienu responsabbli primarjament għall-mortalità u l-morbidità. Leżjonijiet fil-ġilda ma kinux osservati fix-xadini. Sinjali kliniċi ta' tossiċità gastro-intestinali llimitaw id-doża fix-xadini. Fil-firien, għet osservata tossiċità severa (STD10) b'doži li jikkorrispondu għal darba sa darbtejn l-AUC fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità sistemika rilevanti fix-xadini b'doži li jikkorrispondu għal > 10 darbiet l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

### Effett tossiku fuq l-embrijun / Teratoġenicità

Larotrectinib ma kienx teratoġeniku u ma kellux effett tossiku fuq l-embrijun meta ġie mogħti kuljum waqt il-perjodu ta' organoġenesi lill-firien u fniek tqal b'dozi tossiċi għall-omm, jiġifieri li jikkorrispondu għal 32 darba (firien) u 16-il darba (fniek) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Larotrectinib jaqsam il-plaċenta fiż-żewġ speċi.

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'larotrectinib. Fi studji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku, larotrectinib ma kellu l-ebda effett istoloġiku fuq l-organi riproduttivi maskili fil-firien u x-xadini bl-ogħla dozi ttestjati li jikkorrispondu għal madwar 7 darbiet (firien irġiel) u 10 darbiet (xadini rġiel) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Barra minn hekk, larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq l-ispermatoġenesi fil-firien.

Fi studju ta' xahar b'dozi ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu riversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'dozi li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

Larotrectinib inġhata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment fil-waqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riglejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-ġhajjn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrapportat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

### Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'larotrectinib.

Larotrectinib ma kienx mutatoġeniku f'*assays* ta' mutazzjoni riversa (*reverse mutation*) fil-batterja (Ames) u f'*assays* tal-mutatoġenesi fil-mammiferi *in vitro*. Larotrectinib kien negattiv fit-test tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo* bid-doża massima ttollerata ta' 500 mg/kg.

### Farmakoloġija tas-sigurtà

Il-farmakoloġija tas-sigurtà ta' larotrectinib ġiet evalwata f'diversi studji *in vitro* u *in vivo* li evalwaw effetti fuq is-sistemi CV, tas-CNS, respiratorja u GI f'diversi speċi. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett hażin fuq parametri emodinamiċi u intervalli tal-ECG f'xadini telemeterizzati b'esponimenti ( $C_{max}$ ) li huma madwar 6 darbiet l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda riżultat newroloġiku u ta' mġieba f'annimali adulti (firien, ġrieden, xadini cynomolgus) b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 7 darbiet oghla mill-esponiment fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq il-funzjoni respiratorja fil-firien; b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 8 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Fil-firien, larotrectinib aċċellera l-mogħdija intestinali u żied it-tnixxija u l-aċidità tal-istonku.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qoxra tal-kapsula

Ġelatina

Titanium dioxide (E 171)

#### Linka għall-istampar

Shellac, ibbliċjat u bix-xema mnehħija

Indigo carmine aluminium lake (E 132)

Titanium dioxide (E 171)

Propylene glycol (E 1520)

Dimeticone 1000

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - *High density polyethylene*) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal, b'saff tal-polyethylene (PE) issigillat permezz tas-sħana.

Kull kartuna fiha fliexkun wiehed ta' 56 kapsula iebsa.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019

Data tal-aħħar tiġdid: 7 ta' Lulju 2023

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

Eċċipjenti b'effett maġruf:

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 295 mg sucrose, 22 mg sorbitol, 1.2 mg propylene glycol u 0.2 mg methyl parahydroxybenzoate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni ċara safra sa oranġjo.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-ġene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)*:

- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'VITRAKVI għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fl-għoti ta' terapiji kontra l-kanċer.

Il-preżenza ta' fużjoni tal-ġene *NTRK* f'kampjun tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat qabel ma jinbeda t-trattament b'VITRAKVI.

### Pożoloġija

#### *Adulti*

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 100 mg larotrectinib darbtejn kuljum, sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Popolazzjoni pedjatrika

Id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriki huwa bbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). Id-doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriki hija ta' 100 mg/m<sup>2</sup> larotrectinib darbtejn kuljum b'massimu ta' 100 mg f'kull doża sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent m'għandux jieħu żewġ dozi fl-istess hin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

### Modifikazzjoni fid-doża

Għar-reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 2, jista' jkun xieraq dożaġġ kontinwu, għalkemm huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib biex jiġi żgurat li m'hemmx aggravar tat-tossiċità.

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:

- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimghat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimghat.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi**

Modifikazzjoni fid-doża	Pazjenti adulti u pedjatriki b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' mill-inqas 1.0 m <sup>2</sup>	Pazjenti pedjatriki b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' inqas minn 1.0 m <sup>2</sup>
L-ewwel	75 mg darbtejn kuljum	75 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tieni	50 mg darbtejn kuljum	50 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tielet	100 mg darba kuljum	25 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pazjenti pedjatriki fuq 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għandhom jibqgħu fuq din id-doża anke jekk l-erja tas-superfiċje tal-ġisem issir aktar minn 1.0 m<sup>2</sup> waqt it-trattament. Id-doża massima għandha tkun 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum meta ssir it-tielet modifikazzjoni tad-doża.

VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw VITRAKVI wara tliet modifikazzjonijiet fid-doża.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament b'VITRAKVI huma pprovduti fit-Tabella 2.



**Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati u mmanigġjar għal VITRAKVI għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied**

Parametri tal-laboratorju	Miżuri rakkomandati
ALT u/jew AST ta' grad 2 (>3x ULN u ≤5x ULN)	- Wettaq serje ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju b' mod frekwenti wara l-osservazzjoni ta' tossicità ta' grad 2, sakemm tghaddi, biex tistabilixxi jekk hemmx bżonn ta' interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża.
ALT u/jew AST ta' grad 3 (>5x ULN u ≤20x ULN) jew ALT u/jew AST ta' grad 4 (>20x ULN), bil-bilirubina <2x ULN	- Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tghaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tghaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tghaddix. - Ibda mill-ġdid fil-modifika tad-doża li jmiss jekk ir-reazzjonijiet avversi jgħaddu. It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk isseħħ zieda fl-ALT u/jew fl-AST għal grad 4 wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.
ALT u/jew AST ≥3x ULN bil-bilirubina ≥2x ULN	- Waqqaf it-trattament u mmonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tghaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. - Ikkunsidra t-twaqqif permanenti tat-trattament. - It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Jekk jinbeda mill-ġdid, ibda bid-doża l-aktar baxxa li jmiss. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti hekk kif jinbeda mill-ġdid. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa terġa' isseħħ wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.

ALT Alanine aminotransferase  
AST Aspartate aminotransferase  
ULN il-limitu ta' fuq tan-normal

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment hafif (Child-Pugh A) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Għoti flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4*

Jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50%. Wara li l-inibitur ikun twaqqaf għal 3 sa 5 *half-lives* tal-eliminazzjoni, VITRAKVI għandu jinbeda mill-ġdid bid-doża meħuda qabel ma nbeda l-inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

VITRAKVI huwa għall-użu orali.

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula jew soluzzjoni orali b'bijodisponibilità orali ekwivalenti, u jista' jintuża wiehed flok l-iehor.

Is-soluzzjoni orali għandha tingħata mill-ħalq permezz ta' siringa orali b'volum ta' 1 mL jew 5 mL jew b'mod enteriku bl-użu ta' tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel.

- Għal doži inqas minn 1 mL għandha tintuża siringa orali ta' 1 mL. Il-volum tad-doża kkalkulat għandu jiġi aġġustat għall-eqreb 0.1 mL.
- Għal doži ta' 1 mL u aktar għandha tintuża siringa orali ta' 5 mL. Il-volum tad-doża għandu jiġi kkalkulat għall-eqreb 0.2 mL.
- Jekk jingħata permezz ta' tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel, VITRAKVI m'għandux jiġihallat ma' trab tal-ikel. Jekk jiġi mhallat mat-trab tal-ikel jista' jwassal għal imblukkar tat-tubu.
- Għal istruzzjonijiet dwar l-użu ta' siringi orali u tubi għall-għoti tal-ikel ara s-sezzjoni 6.6.

Is-soluzzjoni orali tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel iżda m'għandhiex tittiehed mal-grejpfrut jew ma' meraq tal-grejpfrut.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Effikaċja f' diversi tipi ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' VITRAKVI gie stabbilit fi provi bi grupp wiehed li jkopru kampjun relattivament żgħir ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom juru fużjonijiet tal-ġene *NTRK*. Effetti favorevoli ta' VITRAKVI intwerew abbażi tar-rata ta' rispons globali u t-tul ta' rispons f' numru limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jkun kwantitattivament differenti skont it-tip ta' tumur, kif ukoll fuq tibdil ġenetiku konkomitanti (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, VITRAKVI għandu jintuża biss jekk m'hemmx għażliet ta' trattament li għalihom gie stabbilit benefiċċju kliniku, jew fejn għażliet ta' trattament bħal dawn ġew eżawriti (jiġifieri, l-ebda għażla ta' trattament sodisfaċenti).

#### Reazzjonijiet newroloġiċi

Reazzjonijiet newroloġiċi li jinkludu sturdament, disturb fil-mixi u parasteżija ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Għall-maġġoranza tar-reazzjonijiet newroloġiċi, il-bidu sehħ fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati twaqqif temporanju, tnaqqis jew twaqqif permanenti tad-dożaġġ ta' VITRAKVI, skont is-severità u l-persistenza ta' dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

#### Epatotossicità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi zieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST sehħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati kazijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f'pazjenti adulti.

F'pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

## Għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4/P-gp

Evita l-għoti ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4/P-gp flimkien ma' VITRAKVI minhabba riskju ta' esponiment imnaqqas (ara sezzjoni 4.5).

## Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt li jkunu qed jieħdu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi

Sucrose: jista' jagħmel ħsara lis-snien. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrose-isomaltase, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sorbitol: pazjenti li għandhom intolleranza eredarja għall-fructose (HFI - *hereditary fructose intolerance*) m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium: dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

Propylene glycol: l-għoti flimkien ma' kwalunkwe substrat għal alcohol dehydrogenase bħal ethanol jista' jikkawża effetti avversi serji fi trabi tat-twelid.

Parahydroxybenzoate: jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jkunu ttardjati).

## **4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' sustanzi oħra fuq larotrectinib

#### *Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib*

Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejpfrut) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

#### *Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib*

L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

## Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi oħra

### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A*

Data klinika dwar individwi adulti f' saħħithom tindika li l-ghoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam orali b' 1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuggerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A.

Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b' firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f' pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-substrati ta' CYP3A b' firxa terapewtika dejqa f' pazjenti li jkunu qed jieħdu VITRAKVI, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-substrati ta' CYP3A minħabba reazzjonijiet avversi.

### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-ghoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' trasportaturi oħra*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa inibitur ta' OATP1B1. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġu investigati interazzjonijiet ma' substrati ta' OATP1B1. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż jekk l-ghoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' OATP1B1 (eż. valsartan, statins) jistax iżid l-esponiment tagħhom.

### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' enzimi regolati minn PXR*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa induttur dgħajjed tal-enzimi regolati minn PXR (eż. il-familja ta' CYP2C u UGT). L-ghoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19 (eż. repaglinide, warfarin, tolbutamide jew omeprazole) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

### *Kontraċettivi ormonali*

Bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-ttrattament b' VITRAKVI.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-ttrattament b' VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b' mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

Irġiel b' potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-ttrattament b' VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f' nisa tqala.

Studji f' animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li tevità l-użu ta' VITRAKVI waqt it-tqala.

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk larotrectinib/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal 3 ijiem wara d-doża finali.

## Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar l-effett ta' larotrectinib fuq il-fertilità. Ma kinux osservati effetti rilevanti fuq il-fertilità fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

VITRAKVI għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati sturdament u gheja kbira f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib, l-aktar ta' grad 1 u 2 matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament. Dan jista' jinfluwenza l-hila biex issuq u thaddem magni matul dan il-perjodu ta' żmien. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni, sakemm ikunu ċerti b'mod raġonevoli li t-terapija ta' VITRAKVI ma taffettwahomx ħażin (ara sezzjoni 4.4).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni ( $\geq 20\%$ ) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (33%), żieda fl-AST (31%), rimettar (28%), anemija (27%), stitikezza (27%), dijarea (25%), dardir (23%), gheja (22%), u sturdament (20%).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT, żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (kull waħda  $f < 1\%$ ). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (4%), dijarea (3%), disturb fil-mixja (1%), u gheja, sturdament, parasteżija, dardir, uġiġh fil-muskoli, u rimettar (kull wieħed  $f < 1\%$ ).

Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minħabba reazzjonijiet avversi li harġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, każ 1 kull wieħed għal żieda fl-ALT, żieda fl-AST, disturb fil-mixja, rimettar, dgħufija fil-muskoli, gheja, u dardir). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 335 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejnin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0.1, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-hin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=335) kien ta' 14.5 xhur (firxa: 0.0, 75.2). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti (n=335) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fuzjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=335) u wara t-tqeghid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni hafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) <sup>a</sup>
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) <sup>a, b</sup> Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija) <sup>a</sup>
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixja' Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-togħma <sup>c</sup>	Dijarea
	Mhux komuni		Rimettar Dardir
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied <sup>d</sup>	Ħsara fil-fwied <sup>a</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Ugigh fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli <sup>a, b</sup>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	Mhux komuni		Gheja
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) <sup>a</sup> Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) <sup>a</sup> Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> kienu rrapportati reazzjonijiet ta' grad 4

<sup>b</sup> kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn <1%

<sup>c</sup> L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti “disgewartija” u “disturb fit-toghma”

<sup>d</sup> tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥3x ULN u bilirubina ≥2x ULN

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=124); gradi kollha**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal iżgħar (n=42) <sup>a</sup>	Tfal (n=59) <sup>b</sup>	Adolexxenti (n=23) <sup>c</sup>	Pazjenti pedjatriċi (n=124)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-toghma		Disturb fit-toghma
Disturbi muskolu-skelettriċi u tatessutu konnettivi	Komuni ħafna		Ugigh fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli	
	Komuni		Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Gheja	Gheja	Gheja	Gheja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem
	Komuni		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	

- <sup>a</sup> Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrapportati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-ghadd ta' Newtrofilu (Newtopenija) u 2 każijiet ta' zieda fl-alkaline phosphatase fid-dem. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 12-il każ ta' tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu (Newtopenija), 3 każijiet kull wiehed ta' Anemija, zieda fl-ALT, u Zieda fil-piż (Zieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wiehed ta' zieda fl-Alkaline phosphatase fid-dem, Dijarea, u Rimettar u każ wiehed ta' zieda fl-AST.
- <sup>b</sup> Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wiehed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-ghadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 6 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-ghadd ta' Newtrofilu (Newtopenija), 2 każijiet kull wiehed ta' Anemija u Dijarea u każ kull wiehed ta' zieda fl-ALT, zieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Rimettar, Zieda fil-piż (Zieda mhux normali fil-piż), Parasteżija u Wgħigh fil-muskoli.
- <sup>c</sup> Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rrapportati f'każ wiehed kull wiehed ta' Gheja, Disturb fil-Mixja, u Dghufija fil-muskoli.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet newroloġiċi*

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-*incidenza* globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (< 1%) u parasteżija (< 1%). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament għalkollox minhabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha hliet wiehed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

### *Epatotossicità*

F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), iż-zieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet zieda fl-ALT ta' grad 4 f'6 pazjenti (2%) u zieda fl-AST fi 3 pazjenti (1%). Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 fi 17 (5%) u 16 (5%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, dehru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'34 (10%) u 32 (10%) tal-pazjenti, rispettivament, u żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'157 (47%) u 158 (47%) tal-pazjenti rispettivament. Żidiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża seħħew fi 13 (5%) tal-pazjenti u 12 (5%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament b'mod permanenti minhabba żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3-4.

Ġew irrappurtati f'pazjenti adulti każijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f'pazjenti adulti. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiel mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

## Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Mit-335 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 124 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4  $\geq$  3 xhur sa < 6 xhur, n=17  $\geq$  6 xhur sa < 12-il xahar, n=8  $\geq$  12-il xahar sa < sentejn, n=27  $\geq$  sentejn sa < 6 snin, n=32  $\geq$  6 snin sa < 12-il sena, n=23  $\geq$  12-il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għadew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità generalment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rrapportati f'69% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u fi 48% tal-pazjenti b'età ta'  $\geq$  3 xhur sa < 6 snin. Ġie rrapportat li tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu wassal għal waqfien tal-medicina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

### *Anzjani*

Mit-335 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 65 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 20 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani ( $\geq$  65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (32% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (32% kontra 25% fl-adulti kollha), dghufija muskolari



(14% kontra 11% fl-adulti kollha), u disturb fil-mixi (8% kontra 5% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva b'VITRAKVI. Is-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva, it-tobba għandhom isegwu miżuri ta' appoġġ ġenerali u jitttrattaw b'mod sintomatiku.

## **5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi u immunomodulanti, sustanzi antineoplastiċi, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX12.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attività ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1*, *NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC<sub>50</sub> bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħhet f'koncentrazzjonijiet ta' 100 darba oghla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostitutiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, tħassir ta' dominju regolatorju tal-proteina, jew f'ċelluli b'espressjoni żejda ta' proteini TRK.

Avvenimenti ta' fużjoni tal-ġene *in-frame* li jirriżultaw minn arrangament mill-ġdid tal-kromosomi tal-ġeni umani *NTRK1*, *NTRK2*, u *NTRK3* iwasslu għall-formazzjoni ta' proteini tal-fużjoni TRK onkoġeniċi. Dawn il-proteini kimeriċi onkoġeniċi godda li jirriżultaw huma espressi b'mod mhux normali u jmexxu attività kostitutiva ta' kinase li sussegwentement jattivaw mogħdijiet ta' sinjalar taċ-ċelluli *downstream* involuti fil-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli li jwasslu għall-kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK.

Ġew osservati mutazzjonijiet ta' rezistenza akkwistata wara progressjoni fuq inibituri ta' TRK. Larotrectinib kellu attività minima f'linji ta' ċelluli b'mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKA kinase, inkluża l-mutazzjoni ta' rezistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'rezistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawzi molekulari ta' rezistenza primarja għal larotrectinib mhumiex magħrufa. Għalhekk mhux magħruf jekk il-preżenza konkomitanti ta' *oncogenic driver* flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* taffettwax l-effikaċja ta' inibizzjoni ta' TRK. L-impatt imkejjet ta' kwalunkwe tibdil ġenomiku konkomitanti fuq l-effikaċja ta' larotrectinib huwa pprovdut hawn taht (ara effikaċja klinika).

## Effett farmakodinamiku

### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu doži waħdiena li jvarjaw minn 100 mg sa 900 mg, VITRAKVI ma estendiex l-intervall QT għal xi punt klinikament rilevanti.

Id-doża ta' 200 mg tikkorrispondi mal-ogħla esponiment ( $C_{max}$ ) simili għal dak osservat b'larotrectinib 100 mg BID fi stat fiss. Kien osservat tqassir ta' QTcF b'dożaġġ ta' VITRAKVI, b'effett massimu medju osservat bejn 3 u 24 siegħa wara  $C_{max}$ , bi tnaqqis ġeometriku medju fil-QTcF mil-linja bażi ta' -13.2 msec (firxa -10 sa -15.6 msec). Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma gietx stabbilita.

## Effikaċja klinika

### *Harsa ġenerali lejn l-istudji*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wiehed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). L-istudji għadhom għaddejjin.

Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha thallew jipparteċipaw fi Studju 1 u Studju 3 ("SCOUT"). Il-pazjenti rreġistrati fi Studju 2 ("NAVIGATE") kien jeħtieġ li jkollhom kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK. Il-grupp tal-analiżi primarja tal-effikaċja miġbura f'daqqa jinkludi 272 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK irreġistrati fit-tliet studji kollha li kellhom marda li setgħet titkejjel evalwata minn RECIST v1.1, tumor primarju mhux tas-CNS u li rċievew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2022. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċievew terapija standard minn qabel xierqa għat-tip tat-tumor u l-istadju tal-marda tagħhom jew li, fl-opinjoni tal-investigatur, kien ikollhom jgħaddu minn kirurġija radikali (bħal amputazzjoni ta' riġel jew driegħ, qtugħ mill-wiċċ jew proċedura li tikkawża paralisi), jew x'aktarx li ma kinux jittolleraw, jew jieħdu benefiċċju klinikament sinifikanti minn terapiji ta' kura standard disponibbli f'ambjent ta' marda avvanzata. Il-miżuri tar-riżultat maġġuri tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) u t-tul ta' żmien tar-rispons (DOR - *duration of response*), kif iddeterminat minn kumitat ta' analiżi indipendenti *blinded* (BIRC - *blinded independent review committee*).

Barra minn hekk, 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS u marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi ġew ittrattati fi Studju 2 ("NAVIGATE") u fi Studju 3 ("SCOUT"). Erbgħin mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċievew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjoterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumor ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati f'276 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.

**Tabella 5: Studji kliniċi li jikkontribwixxu għall-analiżi tal-effikaċġa f'tumuri solidi u primarji tas-CNS**

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inklużi fl-analiżi tal-effikaċġa	n
<p><b>Studju 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' fażi 1, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-faži ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene <i>NTRK</i></li> <li>• Pazjenti adulti (<math>\geq 18</math>-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	Doži sa 200 mg darba jew darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Tirojde (n=4) Glandola tal-bżieq (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b, c</sup> Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
<p><b>Studju 2 "NAVIGATE"</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju "<i>basket</i>" dwar it-tumur, ta' faži 2, multinazzjonali, <i>open label</i></li> <li>• Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' <math>\geq 12</math>-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Sarkoma tat-tessut artab (n=27) Tirojde (n=25) <sup>b</sup> NSCLC (n=24) <sup>b, c</sup> Glandola tal-bżieq (n=22) Tal-musrana l-kbira (n=18) Primarju tas-CNS (n=15) Melanoma (n=8) <sup>b</sup> Frixa (n=6) Sider, ma jnixxix (n=6) <sup>b</sup> Sider, inixxi (n=4) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3) <sup>a</sup> Prostata (n=2) Musrana l-ġhamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-ġhadam, Ċervikali, tal-Fwied <sup>e</sup> , tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smiġh <sup>b</sup> , Gastriku, tal-Esofagu, SCLC <sup>b, d</sup> , tar-Rektum, tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wiehed)	179
<p><b>Studju 3 "SCOUT"</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' faži 1/2, multinazzjonali, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Faži 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i>, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment</li> <li>• Pazjenti pedjatriċi ta' <math>\geq</math> xahar sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS</li> </ul>	Doži sa 100 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=39) <sup>b</sup> Primarju tas-CNS (n=26) Nefroma mesoblastika kongenitali (n=2) Sarkoma tal-ġhadam (n=2) Tirojde (n=1) Melanoma (n=1) Sider, inixxi (n=1)	121
Numru totali ta' pazjenti (n)*			313

\* jikkonsisti minn 272 pazjent b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inklużi astrocitoma, ganglijoglijoma, glijoblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mhallta u tumur neuro-ektodermali primitiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur

<sup>a</sup> GIST: tumur tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)

<sup>b</sup> metastasi fil-mohħ kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li ġejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC), tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigh, u sarkoma tat-tessut l-artab

<sup>c</sup> NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

<sup>d</sup> SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

<sup>e</sup> karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għall-272 pazjent miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: eż medjana ta' 41 sena (firxa 0-90 sena); 35% b'eż ta' < 18-il sena, u 65% b'eż ta' ≥ 18-il sena; 57% bojod u 49% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (89%), 2 (9%), jew 3 (2%). Tnejn u disghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċewew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wiehed ta' trattament sistemiku minn qabel. Sitta u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċewew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk il-272 pazjent it-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrapprezentati kienu sarkoma tat-tessut artab (25%), fibrosarkoma infantili (18%), kanċer tat-tirojde (11%), kanċer tal-pulmun (10%), u tumur tal-glandola tal-bżieq (9%). Karatteristiċi fil-linja bażi għall-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: eż medjana 11-il sena (firxa 1-79 sena); 28 pazjent ta' < 18-il sena, u 13-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 28 pazjent abjad u 20 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (36 pazjent), jew 2 (4 pazjenti). Erbgħin pazjent (98%) kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wiehed rċevut.

#### Riżultati tal-effikaċja

Ir-riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa għar-rata ta' rispons globali, it-tul tar-rispons u ż-żmien sal-ewwel rispons, fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (n=272) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=41) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=313), huma pprezentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

**Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa f'tumuri solidi inklużi u esklużi tumuri primarji tas-CNS**

Parametru tal-effikaċja	Analiżi f'tumuri solidi esklużi tumuri primarji tas-CNS (n=272) <sup>a</sup>	Analiżi f'tumuri solidi inklużi tumuri primarji tas-CNS (n=313) <sup>a, b</sup>
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Rispons shiħ (CR)	23% (62)	20% (63)
Rispons patoloġiku shiħ <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Rispons parzjali (PR)	39% (107)	37% (115)
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 22.90]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa]	43.3 [0.0+, 65.4+]	41.5 [0.0+, 65.4+]
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar	80%	79%
% b'tul ta' ≥ 24 xahar	66%	64%
% b'tul ta' ≥ 36 xahar	54%	52%

<sup>+</sup> jindika li għadu għaddej

<sup>a</sup> Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (272 pazjent).

<sup>b</sup> Valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (41 pazjent).

<sup>c</sup> CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tnehhija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u margini negattivi fl-ewwel wazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-ahjar rispons ta' qabel il-kirurġija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurġija b'segwitu ta' RECIST v1.1.

**Tabella 7: Rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumur\***

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=313)	ORR <sup>a</sup>		DOR			Firxa (xhur)
		%	CI ta' 95%	xhur			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0.03+, 65.5
Fibrosarkoma infantili	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1.6+, 64.2+
Primarju tas-CNS	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3.5, 39.4+
Tirojde	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3.7+, 64.3+
Pulmun	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1.9+, 45.1+
Glandola tal-bżieq	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7.4, 59.1+
Musrana l-kbira	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5.2, 39.4
Sider	11						
Ma jnixxix <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7.4, 45.3+
Inixxi <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NR	11.1+, 31.5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-ghadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika kongenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29.4+, 44.5

DOR: tul ta' żmien tar-rispons

NR: ma ntlahaqx

\* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolanġjokarċinoma (n=4); prostata, kanċer primarju mhux magħruf (n=2 kull wiehed); tal-appendiċi, ċervikali, tal-fwied, tal-musrana ż-żghira, tal-kanal estern tas-smiġh, gastriku, tal-esofaġu, tar-rektum, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wiehed)

+ jindika rispons kontinwu

<sup>a</sup> evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1

<sup>b</sup> b'3 risponsi kompluti u 1 parzjali

<sup>c</sup> b'rispons 1 komplut u 2 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża incertezza fl-istima ta' ORR għal kull tip ta' tumur. L-ORR fil-popolazzjoni totali tista' ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumur speċifiku.

Fis-sottopopolazzjoni adulta (n=178), l-ORR kienet ta' 58%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=94), l-ORR kienet ta' 84%.

F'238 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'128 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* kienet ta' 52%, u f'110 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 76%.

### Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 272 pazjent u ma inkludix tumuri primarji tas-CNS. Iz-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 19.6 xhur (firxa: 0.10 sa 75.2 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* f'Lulju 2022. Sebgha u hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 34% kienu rċewew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 21% kienu rċewew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar, b'segwitu kontinwu fil-hin tal-analiżi.

Fil-hin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 65.4+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 58, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 51% [CI ta' 95%: 42, 60] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Sitta u tmenin fil-mija (86%) [CI ta' 95%: 82, 90] tal-pazjenti ttrattati kienu hajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 77%

[CI ta' 95%: 72, 82] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 72% [CI ta' 95%: 66, 78] wara tliet snin bil-medjan għas-sopravivenza globali għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 30.8 xhur fil-hin tal-analizi, b'rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ta' 65% [CI ta' 95%: 59, 71] wara sena, 56% [CI ta' 95%: 49, 62] wara sentejn, u 43% [CI ta' 95%: 36, 50] wara 3 snin.

Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analizi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 79%.

### Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'9 pazjenti (22%) b'1 mill-41 pazjent (2%) jirrispondu b'mod komplut u 8 pazjenti (20%) jirrispondu b'mod parzjali. 20 pazjent (49%) iehor kellhom marda stabbli. Tnax-il pazjent (29%) kellhom marda progressiva. Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.7 sa 50.9 xhur u kien għadu għaddej fi 13 mill-41 pazjent, b'wiehed minn dawn il-pazjenti jirċievi trattament wara l-progressjoni.

### Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

F'pazjenti bil-kanċer li ngħataw kapsuli VITRAKVI, il-livelli massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' larotrectinib inkisbu madwar siegħa wara d-dożagġ. Il-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) hija ta' madwar 3 sigħat u stat fiss jintlaħaq fi żmien 8 ijiem b'akkumulazzjoni sistemika ta' 1.6 darbiet. Bid-doża rakkomandata ta' 100 mg meħuda darbtejn kuljum, il-medja aritmetika ( $\pm$  devjazzjoni standard) ta'  $C_{max}$  u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta'  $914 \pm 445$  ng/mL u  $5410 \pm 3813$  ng\*siegħa/mL, rispettivament. Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

### Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b' $C_{max}$  36% oġġla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.  $C_{max}$  ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma'  $C_{max}$  u l-AUC wara sawma ta' lejl.

### *Effett ta' sustanzi li jżidu l-pH gastrika fuq larotrectinib*

Larotrectinib għandu solubilità li tiddependi mill-pH. Studji *in vitro* juru li f'volumi likwidi rilevanti għall-passaġġ gastro-intestinali (GI - *gastrointestinal*) larotrectinib huwa solubbli għal kollox fil-firxa kollha tal-pH tal-passaġġ GI. Għalhekk, larotrectinib mhux probabbli li jiġi affettwat minn sustanzi li jimmodifikaw il-pH.

## Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg. L-irbit ta' larotrectinib mal-proteini tal-plażma umana *in vitro* kien bejn wieħed u ieħor 70% u kien indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-medicina. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni fid-demm għall-plażma kien madwar 0.9.

## Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi fformat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-medicina radjuattiva fiċ-ċirkolazzjoni.

## Eliminazzjoni

Il-*half life* ta' larotrectinib fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer mogħtija 100 mg darbtejn kuljum ta' VITRAKVI kienet madwar 3 sigħat. It-tneħħija (CL - *clearance*) medja ta' larotrectinib kienet bejn wieħed u ieħor 34 L/sieġha wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

## Tneħħija

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 39% giet irkuprata fl-awrina u meta nġhatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 53% giet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala medicina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (gol-vini), li jindika li t-tneħħija diretta mill-kliewi kienet responsabbli għal 29% tat-tneħħija totali.

## Linearità / nuqqas ta' linearità

L-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin fil-plażma (AUC - *area under the plasma concentration-time curve*) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$  - *maximum plasma concentration*) ta' larotrectinib wara doża waħda f'individwi adulti f'saħħithom kienu proporzjonali mad-doża sa 400 mg u fit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID kien oġġla minn dak fl-adulti (età ta'  $\geq 18$ -il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).

*Data* li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=40).

**Tabella 8: Exponent (C<sub>max</sub> u AUC f'jum 1<sup>a</sup>) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID**

Grupp ta' età	n=348 <sup>b</sup>	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena <sup>c</sup>	
		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a</sup>
1 sa < 3 xhur	9	4.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	2.6	2.5
6 sa < 12-il xhar	18	2.5	1.9
sena sa < sentejn	9	2.0	1.4
sentejn sa < 6 snin	31	2.0	1.4
6 sa < 12-il sena	26	1.5	1.2
12 sa < 18-il sena	27	1.2	1.0
≥ 18-il sena	224	1.0	1.0

<sup>a</sup> erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-hin għal 24 siegħa f'jum 1

<sup>b</sup> numru ta' pazjenti mis-26 ta' Novembru 2020 meta waqfet tingabar id-*data*

<sup>c</sup> drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

### *Anzjani*

Hemm *data* limitata fl-anzjani. *Data* PK hija disponibbli biss f'zewġ pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.3, 2 u 3.2 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-fwied. C<sub>max</sub> għet osservata li żdiedet fitit b'1.1, 1.1 u 1.5 darbiet aktar, rispettivament.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju li jehtiegu d-dijalisi, u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-kliewi normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi għet osservata żieda fis-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.25 u 1.46 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliewi.

### *Popolazzjonijiet speċjali oħrajn*

Is-sess ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' larotrectinib b'mod klinikament sinifikanti. Ma kienx hemm biżżejjed *data* biex tiġi investigata l-influwenza potenzjali tar-razza fuq l-esponent sistemiku għal larotrectinib.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossiċità sistemika

It-tossiċità sistemika għet evalwati fi studji b'għoti mill-ħalq kuljum sa 3 xhur fil-firien u fix-xadini. Leżjonijiet fil-ġilda li jillimitaw id-doża kienu osservati fil-firien biss u kienu responsabbli primarjament għall-mortalità u l-morbidity. Leżjonijiet fil-ġilda ma kinux osservati fix-xadini. Sinjali kliniċi ta' tossiċità gastro-intestinali llimitaw id-doża fix-xadini. Fil-firien, għet osservata tossiċità severa (STD10) b'doži li jikkorrispondu għal darba sa darbtejn l-AUC fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità sistemika rilevanti fix-xadini b'doži li jikkorrispondu għal > 10 darbiet l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.



### Effett tossiku fuq l-embrijun / Teratoġenicità

Larotrectinib ma kienx teratoġeniku u ma kellux effett tossiku fuq l-embrijun meta ġie mogħti kuljum waqt il-perjodu ta' organoġenesi lill-firien u fniek tqal b'doži tossiċi għall-omm, jiġifieri li jikkorrispondu għal 32 darba (firien) u 16-il darba (fniek) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Larotrectinib jaqsam il-plaċenta fiż-żewġ speċi.

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'larotrectinib. Fi studji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku, larotrectinib ma kellu l-ebda effett istoloġiku fuq l-organi riproduttivi maskili fil-firien u x-xadini bl-ogħla doži ttestjati li jikkorrispondu għal madwar 7 darbiet (firien irġiel) u 10 darbiet (xadini rġiel) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Barra minn hekk, larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq l-ispermatoġenesi fil-firien.

Fi studju ta' xahar b'doži ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu reversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'doži li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

Larotrectinib inġhata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment fil-waqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riglejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-ġhajjn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrapportat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

### Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'larotrectinib.

Larotrectinib ma kienx mutaġeniku f'*assays* ta' mutazzjoni riversa (*reverse mutation*) fil-batterja (Ames) u f'*assays* tal-mutaġenesi fil-mammiferi *in vitro*. Larotrectinib kien negattiv fit-test tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo* bid-doża massima ttollerata ta' 500 mg/kg.

### Farmakoloġija tas-sigurtà

Il-farmakoloġija tas-sigurtà ta' larotrectinib ġiet evalwata f'diversi studji *in vitro* u *in vivo* li evalwaw effetti fuq is-sistemi CV, tas-CNS, respiratorja u GI f'diversi speċi. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett hażin fuq parametri emodinamiċi u intervalli tal-ECG f'xadini telemeterizzati b'esponimenti ( $C_{max}$ ) li huma madwar 6 darbiet l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda riżultat newroloġiku u ta' mġieba f'annimali adulti (firien, ġrieden, xadini cynomolgus) b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 7 darbiet oġhla mill-esponiment fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq il-funzjoni respiratorja fil-firien; b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 8 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Fil-firien, larotrectinib aċċellera l-mogħdija intestinali u żied it-tnixxija u l-aċidità tal-istonku.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma ppurifikat  
Sucrose  
Hydroxypropylbetadex 0.69  
Glycerol (E 422)  
Sorbitol (E 420)  
Sodium citrate (E 331)  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (E 339)  
Citric acid (E 330)  
Propylene glycol (E 1520)  
Potassium sorbate (E 202)  
Methyl parahydroxybenzoate (E 218)  
Benna tal-frott taċ-ċitru  
Benna naturali

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba: 30 gurnata.  
Aħżen fi frigg (2 °C - 8 °C).

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2 °C - 8 °C).  
Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħgieg ambra (tip III) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal b'inforra li tissiġilla tal-polyethylene (PE).

Kull kartuna fiha flixxun wiehed ta' 100 mL ta' soluzzjoni orali.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

#### Istruzzjonijiet għall-użu:

#### *Siringa orali*

- Uża siringa orali xierqa b'marki CE u addattatur tal-flixxun (dijametru ta' 28 mm) jekk applikabbli.
  - Għal volumi ta' inqas minn 1 mL uża siringa orali ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL.
  - Għal volumi ta' 1 mL u aktar uża siringa orali ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL.
- Iftaħ il-flixxun: aghfas l-għatu tal-flixxun u dawru lejn ix-xellug.
- Daħhal l-addattatur tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun u kun ċert li huwa mwahhal sewwa.
- Aqbad is-siringa orali u kun ċert li l-planger ikun magħfus kollu. Pogġi s-siringa orali fil-fetha tal-addattatur. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.

- Imla s-siringa orali b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tiġbed il-plaġer 'l isfel, imbagħad imbotta l-plaġer 'il fuq biex tneħhi xi bżieżaq.
- Iġbed il-plaġer 'l isfel sal-marka tal-gradazzjoni ugwali għall-kwantità f' mL kif preskritt.
- Dawwar il-flixxun rasu 'l fuq u neħhi s-siringa orali mill-addattatur tal-flixxun.
- Aghfas il-plaġer bil-mod, u dderrieġi l-likwidu lejn in-naha ta' ġewwa tal-ħaddejn biex ikun possibbli li wieħed jibla' b'mod naturali.
- Aghlaq il-flixxun bl-għatu oriġinali tal-flixxun (ħalli l-addattatur f' postu).

*Tabu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel*

- Uża tabu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel xieraq. Id-dijametru ta' barra tat-tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel għandu jintgħażel abbażi tal-karatteristiċi tal-pazjent. Dijametru tipiku tat-tubu, tulijiet tat-tubu u volumi primarji derivati huma pprezentati fit-Tabella 9.
- It-tmiġ għandu jitwaqqaf u t-tubu għandu jitlaħlaħ b'mill-inqas 10 mL ilma. NOTA: Ara l-eċċezzjonijiet rigward trabi tat-twelid u pazjenti b'restrizzjonijiet ta' fluwidu fis-sottopunt direttament hawn taħt.
- Għandha tintuża siringa xierqa biex tagħti VITRAKVI fit-tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel.  
It-tubu għandu jerga' jitlaħlaħ b'mill-inqas 10 mL ilma biex jiġi żgurat it-twassil ta' VITRAKVI u biex jitnaddaf it-tubu.  
Trabi tat-twelid u tfal b'restrizzjonijiet ta' fluwidu jistgħu jeħtieġu volum minimu għat-tlaħliħ ta' 0.5 sa 1 mL jew tlaħliħ bl-arja biex jitwassal VITRAKVI.
- Erga' ibda l-għoti tal-ikel.

**Tabella 9: Daqsijiet rakkomandati tat-tubu għal kull grupp ta' età**

Pazjent	Dijametru tat-tubu għal ikliet standard	Dijametru tat-tubu għal ikliet ta' densità għolja	Tul tat-tubu (ċm)	Volum primarju tat-tubu (mL)
Trabi tat-twelid	4-5 FR	6 FR	40-50	0.25-0.5
Tfal	6 FR	8 FR	50-80	0.7-1.4
Adulti	8 FR	10 FR	80-120	1.4-4.2

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019  
Data tal-aħħar tiġdid: 7 ta' Lulju 2023

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 2 mg sodium benzoate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni bla kulur għal safra jew oranġjo jew ħamra jew fil-kannella.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-ġene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)*,

- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tnehhija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'VITRAKVI għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fl-għoti ta' terapiji kontra l-kanċer.

Il-preżenza ta' fużjoni tal-ġene *NTRK* f'kampjun tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta' test validat qabel ma jinbeda t-trattament b'VITRAKVI.

### Pożoloġija

#### *Adulti*

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 100 mg larotrectinib darbtejn kuljum, sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Popolazzjoni pedjatrika

Id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriki huwa bbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*). Id-doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriki hija ta' 100 mg/m<sup>2</sup> larotrectinib darbtejn kuljum b'massimu ta' 100 mg f'kull doża sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent m'għandux jieħu żewġ dozi fl-istess hin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

### Modifikazzjoni fid-doża

Għar-reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 2, jista' jkun xieraq dożaġġ kontinwu, għalkemm huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib biex jiġi żgurati li m'hemmx aggravar tat-tossiċità.

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:

- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal VITRAKVI għal reazzjonijiet avversi**

Modifikazzjoni fid-doża	Pazjenti adulti u pedjatriki b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' mill-inqas 1.0 m <sup>2</sup>	Pazjenti pedjatriki b'erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' inqas minn 1.0 m <sup>2</sup>
L-ewwel	75 mg darbtejn kuljum	75 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tieni	50 mg darbtejn kuljum	50 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum
It-tielet	100 mg darba kuljum	25 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pazjenti pedjatriki fuq 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għandhom jibqgħu fuq din id-doża anke jekk l-erja tas-superfiċje tal-ġisem issir aktar minn 1.0 m<sup>2</sup> waqt it-trattament. Id-doża massima għandha tkun 25 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum meta ssir it-tielet modifikazzjoni tad-doża.

VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw VITRAKVI wara tliet modifikazzjonijiet fid-doża.

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament b'VITRAKVI huma pprovduti fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati u mmanigġjar għal VITRAKVI għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied**

Parametri tal-laboratorju	Miżuri rakkomandati
ALT u/jew AST ta' grad 2 (>3x ULN u ≤5x ULN)	- Wettaq serje ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju b' mod frekwenti wara l-osservazzjoni ta' tossicità ta' grad 2, sakemm tghaddi, biex tistabilixxi jekk hemmx bżonn ta' interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża.
ALT u/jew AST ta' grad 3 (>5x ULN u ≤20x ULN) jew ALT u/jew AST ta' grad 4 (>20x ULN), bil-bilirubina <2x ULN	- Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tghaddi jew titjeb għal-livell tal-linja bażi. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tghaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tghaddix. - Ibda mill-ġdid fil-modifika tad-doża li jmiss jekk ir-reazzjonijiet avversi jgħaddu. It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk isseħħ zieda fl-ALT u/jew fl-AST għal grad 4 wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.
ALT u/jew AST ≥3x ULN bil-bilirubina ≥2x ULN	- Waqqaf it-trattament u mmonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti sakemm tghaddi jew terġa' lura għal-livell tal-linja bażi. - Ikkunsidra t-twaqqif permanenti tat-trattament. - It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid biss f' pazjenti fejn il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. - Jekk jinbeda mill-ġdid, ibda bid-doża l-aktar baxxa li jmiss. Immonitorja l-funzjoni tal-fwied b' mod frekwenti hekk kif jinbeda mill-ġdid. - Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa terġa' isseħħ wara li t-trattament jinbeda mill-ġdid.

ALT Alanine aminotransferase  
AST Aspartate aminotransferase  
ULN il-limitu ta' fuq tan-normal

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża f' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment hafif (Child-Pugh A) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4*

Jekk ikun meħtieġ l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50%. Wara li l-inibitur ikun twaqqaf għal 3 sa 5 *half-lives* tal-eliminazzjoni, VITRAKVI għandu jinbeda mill-ġdid bid-doża meħuda qabel ma nbeda l-inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

VITRAKVI huwa għall-użu orali.

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula jew soluzzjoni orali b'bijodisponibilità orali ekwivalenti, u jista' jintuża wiehed flok l-iehor.

Is-soluzzjoni orali għandha tingħata mill-ħalq permezz ta' siringa orali b'volum ta' 1 mL jew 5 mL jew b'mod enteriku bl-użu ta' tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel.

- Għal dozi inqas minn 1 mL għandha tintuża siringa orali ta' 1 mL. Il-volum tad-doża kkalkulat għandu jiġi aġġustat għall-eqreb 0.1 mL.
- Għal dozi ta' 1 mL u aktar għandha tintuża siringa orali ta' 5 mL. Il-volum tad-doża għandu jiġi kkalkulat għall-eqreb 0.2 mL.
- Jekk jingħata permezz ta' tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel, VITRAKVI m'għandux jiġihallat ma' trab tal-ikel. Jekk jiġi mhallat mat-trab tal-ikel jista' jwassal għal imblukkar tat-tubu.
- Għal istruzzjonijiet dwar l-użu ta' siringi orali u tubi għall-għoti tal-ikel ara s-sezzjoni 6.6.

Is-soluzzjoni orali tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel iżda m'għandhiex tittiehed mal-grejpfrut jew ma' meraq tal-grejpfrut.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Effikaċja f' diversi tipi ta' tumuri

Il-benefiċċju ta' VITRAKVI gie stabbilit fi provi bi grupp wiehed li jkopru kampjun relattivament żgħir ta' pazjenti li t-tumuri tagħhom juru fużjonijiet tal-ġene *NTRK*. Effetti favorevoli ta' VITRAKVI intwerew abbażi tar-rata ta' rispons globali u t-tul ta' rispons f' numru limitat ta' tipi ta' tumuri. L-effett jista' jkun kwantitattivament differenti skont it-tip ta' tumur, kif ukoll fuq tibdil ġenetiku konkomitanti (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, VITRAKVI għandu jintuża biss jekk m'hemmx għażliet ta' trattament li għalihom gie stabbilit benefiċċju kliniku, jew fejn għażliet ta' trattament bħal dawn ġew eżawriti (jiġifieri, l-ebda għażla ta' trattament sodisfaċenti).

#### Reazzjonijiet newroloġiċi

Reazzjonijiet newroloġiċi li jinkludu sturdament, disturb fil-mixi u parasteżija ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Għall-maġġoranza tar-reazzjonijiet newroloġiċi, il-bidu sehħ fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati twaqqif temporanju, tnaqqis jew twaqqif permanenti tad-dożaġġ ta' VITRAKVI, skont is-severità u l-persistenza ta' dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

#### Epatotossicità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi zieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST sehħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati kazijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f'pazjenti adulti.

F'pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).



## Għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4/P-gp

Evita l-għoti ta' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4/P-gp flimkien ma' VITRAKVI minhabba riskju ta' esponiment imnaqqas (ara sezzjoni 4.5).

## Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa li jistgħu joħorgu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt li jkunu qed jieħdu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi

Sodium benzoate: dan il-prodott mediċinali fih 2 mg f'kull 1 mL.

Sodium: dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' sustanzi ohra fuq larotrectinib

#### *Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib*

Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejppfrut) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

#### *Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib*

L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

### Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi ohra

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A*

*Data* klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) żied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam orali b'1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuġġerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A.

Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f'pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-

substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa f'pazjenti li jkunu qed jieħdu VITRAKVI, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-substrati ta' CYP3A minhabba reazzjonijiet avversi.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-ġhoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' trasportaturi oħra*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa inibitur ta' OATP1B1. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġu investigati interazzjonijiet ma' substrati ta' OATP1B1. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż jekk l-ġhoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' OATP1B1 (eż. valsartan, statins) jistax iżid l-esponiment tagħhom.

#### *Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' enzimi regolati minn PXR*

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib huwa induttur dgħajjed tal-enzimi regolati minn PXR (eż. il-familja ta' CYP2C u UGT). L-ġhoti ta' larotrectinib flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19 (eż. repaglinide, warfarin, tolbutamide jew omeprazole) jista' jnaqqas l-esponiment tagħhom.

#### *Kontraċettivi ormonali*

Bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdedw it-trattament b'VITRAKVI.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.

Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li tevità l-użu ta' VITRAKVI waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk larotrectinib/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal 3 ijiem wara d-doża finali.

### Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar l-effett ta' larotrectinib fuq il-fertilità. Ma kinux osservati effetti rilevanti fuq il-fertilità fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

VITRAKVI għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati sturdament u għeja kbira f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib, l-aktar ta' grad 1 u 2 matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament. Dan jista' jinfluwenza l-hila biex issuq u thaddem magni matul dan il-perjodu ta' żmien. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni, sakemm ikunu ċerti b'mod raġonevoli li t-terapija ta' VITRAKVI ma taffettwahomx hażin (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni ( $\geq 20\%$ ) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (33%), żieda fl-AST (31%), rimettar (28%), anemija (27%), stitikezza (27%), dijarea (25%), dardir (23%), għeja (22%), u sturdament (20%).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT, żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (kull waħda  $f < 1\%$ ). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (4%), dijarea (3%), disturb fil-mixja (1%), u għeja, sturdament, parasteżija, dardir, uġiġħ fil-muskoli, u rimettar (kull wieħed  $f < 1\%$ ).

Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minħabba reazzjonijiet avversi li harġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, każ 1 kull wieħed għal żieda fl-ALT, żieda fl-AST, disturb fil-mixja, rimettar, dgħufija fil-muskoli, għeja, u dardir). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 335 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejnin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0.1, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=335) kien ta' 14.5 xhur (firxa: 0.0, 75.2). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti (n=335) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=335) u wara t-tqegħid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) <sup>a</sup>

	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) <sup>a, b</sup> Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-togħma <sup>c</sup>	Dijarea
	Mhux komuni		Rimettar Dardir
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied <sup>d</sup>	Ħsara fil-fwied <sup>a</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Ugħiġ fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Ugħiġ fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli <sup>a, b</sup>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	Mhux komuni		Gheja
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) <sup>a</sup> Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) <sup>a</sup> Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> kienu rrapportati reazzjonijiet ta' grad 4

<sup>b</sup> kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn < 1%

<sup>c</sup> L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti "disgewżja" u "disturb fit-togħma"

<sup>d</sup> tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥ 3x ULN u bilirubina ≥ 2x ULN

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=124); gradi kollha**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=42) <sup>a</sup>	Tfal (n=59) <sup>b</sup>	Adolexxenti (n=23) <sup>c</sup>	Pazjenti pedjatriċi (n=124)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-togħma		Disturb fit-togħma
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna		Ugħigh fil-muskoli	Ugħigh fil-muskoli	
	Komuni		Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Ugħigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Gheja	Gheja	Gheja	Gheja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem
	Komuni		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	

<sup>a</sup> Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrapportati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija) u 2 każijiet ta' zieda fl-alkaline phosphatase fid-demem. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 12-il każ ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija), 3 każijiet kull wiehed ta' Anemija, zieda fl-ALT, u Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wiehed ta' zieda fl-Alkaline phosphatase fid-demem, Dijarea u Rimettar u każ wiehed ta' zieda fl-AST.

- b Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wiehed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-ghadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 6 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-ghadd ta' Newtrofilu (Newtropenija), 2 każijiet kull wiehed ta' Anemija u Dijarea u każ kull wiehed ta' žieda fl-ALT, žieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Rimettar, Žieda fil-piż (Žieda mhux normali fil-piż), Parasteżija u Wġiġh fil-muskoli.
- c Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rrapportati f'każ wiehed kull wiehed ta' Gheja, Disturb fil-Mixja, u Dghufija fil-muskoli.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet newroloġiċi*

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-inkidenza globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (< 1%) u parasteżija (< 1%). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament għalkollox minhabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha hlief wiehed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

#### *Epatotossicità*

F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inkluzi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.

Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=335), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet žieda fl-ALT ta' grad 4 f'6 pazjenti (2%) u žieda fl-AST fi 3 pazjenti (1%). Židiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 fi 17 (5%) u 16 (5%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, deheru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Židiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'34 (10%) u 32 (10%) tal-pazjenti, rispettivament, u židiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'157 (47%) u 158 (47%) tal-pazjenti rispettivament. Židiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża sehhew fi 13 (5%) tal-pazjenti u 12 (5%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament b'mod permanenti minhabba židiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3-4.

Ġew irrappurtati f'pazjenti adulti każijiet ta' epatotossicità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u židiet fil-bilirubina ta'  $\geq 2x$  ULN f'pazjenti adulti. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiel mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

### Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti pedjatriċi*

Mit-335 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 124 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4  $\geq 3$  xhur sa < 6 xhur, n=17  $\geq 6$  xhur sa < 12-il xahar, n=8  $\geq 12$ -il xahar sa < sentejn, n=27  $\geq$  sentejn sa < 6 snin, n=32  $\geq 6$  snin sa < 12-il sena, n=23  $\geq 12$ -il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għaddew minghajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità ġeneralment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rrapportati f'69% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u fi 48% tal-pazjenti b'età ta'  $\geq 3$  xhur sa < 6 snin. Ġie rrapportat li tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu wassal għal waqfien tal-medicina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

#### *Anzjani*

Mit-335 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 65 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 20 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (32% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (32% kontra 25% fl-adulti kollha), dghjufija muskolarji (14% kontra 11% fl-adulti kollha), u disturb fil-mixi (8% kontra 5% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva b'VITRAKVI. Is-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva, it-tobba għandhom isegwu miżuri ta' appoġġ ġenerali u jittrattaw b'mod sintomatiku.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi u immunomodulanti, sustanzi antineoplastiċi, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX12.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attività ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1*, *NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC<sub>50</sub> bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħħet f'koncentrazzjonijiet ta' 100 darba ogħla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostituttiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, tħassar ta' dominju regolatorju tal-proteina, jew f'ċelluli b'espressjoni żejda ta' proteini TRK.

Avvenimenti ta' fużjoni tal-ġene *in-frame* li jirriżultaw minn arrangament mill-ġdid tal-kromosomi tal-ġeni umani *NTRK1*, *NTRK2*, u *NTRK3* iwasslu għall-formazzjoni ta' proteini tal-fużjoni TRK onkogeniċi. Dawn il-proteini kimeriċi onkogeniċi godda li jirriżultaw huma espressi b'mod mhux normali u jmxexxu attività kostituttiva ta' kinase li sussegwentement jattivaw mogħdijiet ta' sinjalari taċ-ċelluli *downstream* involuti fil-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċelluli li jwasslu għall-kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK.

Ġew osservati mutazzjonijiet ta' rezistenza akkwistata wara progressjoni fuq inibituri ta' TRK. Larotrectinib kellu attività minima f'linji ta' ċelluli b'mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKA kinase, inkluża l-mutazzjoni ta' rezistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'rezistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawzi molekulari ta' rezistenza primarja għal larotrectinib mhumiex magħrufa. Għalhekk mhux magħruf jekk il-preżenza konkomitanti ta' *oncogenic driver* flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* taffettwax l-effikaċja ta' inibizzjoni ta' TRK. L-impatt imkejjel ta' kwalunkwe tibdil ġenomiku konkomitanti fuq l-effikaċja ta' larotrectinib huwa pprovdut hawn taħt (ara effikaċja klinika).

## Effett farmakodinamiku

### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu doži waħdiena li jvarjaw minn 100 mg sa 900 mg, VITRAKVI ma estendix l-intervall QT għal xi punt klinikament rilevanti.

Id-doża ta' 200 mg tikkorrispondi mal-ogħla esponiment ( $C_{max}$ ) simili għal dak osservat b'larotrectinib 100 mg BID fi stat fiss. Kien osservat tqassir ta' QTcF b'dożaġġ ta' VITRAKVI, b'effett massimu medju osservat bejn 3 u 24 siegħa wara  $C_{max}$ , bi tnaqqis ġeometriku medju fil-QTcF mil-linja bażi ta' -13.2 msec (firxa -10 sa -15.6 msec). Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma gietx stabbilita.

## Effikaċja klinika

### *Harsa ġenerali lejn l-istudji*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). L-istudji għadhom għaddejjin.

Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha thallew jipparteċipaw fi Studju 1 u Studju 3 ("SCOUT"). Il-pazjenti rreġistrati fi Studju 2 ("NAVIGATE") kien jeħtieġ li jkollhom kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK. Il-grupp tal-analiżi primarja tal-effikaċja miġbura f'daqqa jinkludi 272 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK irreġistrati fit-tliet studji kollha li kellhom marda li setgħet titkejjel evalwata minn RECIST v1.1, tumor primarju mhux tas-CNS u li rċievew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2022. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċievew terapija standard minn qabel xierqa għat-tip tat-tumor u l-istadju tal-marda tagħhom jew li, fl-opinjoni tal-investigatur, kien ikollhom jgħaddu minn kirurġija radikali (bħal amputazzjoni ta' riġel jew driegħ, qtugħ mill-wiċċ jew proċedura li tikkawża paralisi), jew x'aktarx li ma kinux jittolleraw, jew jieħdu benefiċċju klinikament sinifikanti minn terapiji ta' kura standard disponibbli f'ambjent ta' marda avvanzata. Il-miżuri tar-riżultat maġġuri tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) u t-tul ta' żmien tar-rispons (DOR - *duration of response*), kif iddeterminat minn kumitat ta' analiżi indipendenti *blinded* (BIRC - *blinded independent review committee*).

Barra minn hekk, 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS u marda li setgħet titkejjel fil-linja bażi ġew ittrattati fi Studju 2 ("NAVIGATE") u fi Studju 3 ("SCOUT"). Erbgħin mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċievew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjoterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumor ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati f'276 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.



**Tabella 5: Studji kliniċi li jikkontribwixxu għall-analiżi tal-effikaċja f'tumuri solidi u primarji tas-CNS**

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inklużi fl-analiżi tal-effikaċja	n
<p><b>Studju 1</b> NCT02122913</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' fażi 1, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-faži ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene <i>NTRK</i></li> <li>• Pazjenti adulti (<math>\geq 18</math>-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	Doži sa 200 mg darba jew darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Tirojde (n=4) Glandola tal-bżieq (n=3) GIST (n=2) <sup>a</sup> Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1) <sup>b, c</sup> Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
<p><b>Studju 2 "NAVIGATE"</b> NCT02576431</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju "<i>basket</i>" dwar it-tumur, ta' faži 2, multinazzjonali, <i>open label</i></li> <li>• Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' <math>\geq 12</math>-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i></li> </ul>	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Sarkoma tat-tessut artab (n=27) Tirojde (n=25) <sup>b</sup> NSCLC (n=24) <sup>b, c</sup> Glandola tal-bżieq (n=22) Tal-musrana l-kbira (n=18) Primarju tas-CNS (n=15) Melanoma (n=8) <sup>b</sup> Frixa (n=6) Sider, ma jnixxix (n=6) <sup>b</sup> Sider, inixxi (n=4) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3) <sup>a</sup> Prostata (n=2) Musrana l-ġhamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-ġhadam, Ċervikali, Tal-fwied <sup>c</sup> , tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smiġh <sup>b</sup> , Gastriku, tal-Esofagu, SCLC <sup>b, d</sup> , tar-Rektum, tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wiehed)	179
<p><b>Studju 3 "SCOUT"</b> NCT02637687</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studju ta' faži 1/2, multinazzjonali, <i>open-label</i>, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Faži 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene <i>NTRK</i>, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment</li> <li>• Pazjenti pedjatriċi ta' <math>\geq</math> xahar sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS</li> </ul>	Doži sa 100 mg/m <sup>2</sup> darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=39) <sup>b</sup> Primarju tas-CNS (n=26) Nefroma mesoblastika kongenitali (n=2) Sarkoma tal-ġhadam (n=2) Tirojde (n=1) Melanoma (n=1) Sider, inixxi (n=1)	121
Numru totali ta' pazjenti (n)*			313

\* jikkonsisti minn 272 pazjent b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inklużi astrocitoma, ganglijoglijoma, glijoblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mhallta u tumur neuro-ektodermali primitiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur

<sup>a</sup> GIST: tumur tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)

<sup>b</sup> metastasi fil-mohħ kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li ġejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC) tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigh, u sarkoma tat-tessut l-artab

<sup>c</sup> NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

<sup>d</sup> SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

<sup>e</sup> karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għall-272 pazjent miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: eż medjana ta' 41 sena (firxa 0-90 sena); 35% b'eż ta' < 18-il sena, u 65% b'eż ta' ≥ 18-il sena; 57% bojod u 49% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (89%), 2 (9%), jew 3 (2%). Tnejn u disghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċewew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wiehed ta' trattament sistemiku minn qabel. Sitta u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċewew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk il-272 pazjent it-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrapprezentati kienu sarkoma tat-tessut artab (25%), fibrosarkoma infantili (18%), kanċer tat-tirojde (11%), kanċer tal-pulmun (10%), u tumur tal-glandola tal-bżieq (9%). Karatteristiċi fil-linja bażi għall-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: eż medjana 11-il sena (firxa 1-79 sena); 28 pazjent ta' < 18-il sena, u 13-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 28 pazjent abjad u 20 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (36 pazjent), jew 2 (4 pazjenti). Erbgħin pazjent (98%) kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bhala kirurġija, radjoterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wiehed rċevut.

#### Riżultati tal-effikaċja

Ir-riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa għar-rata ta' rispons globali, it-tul tar-rispons u ż-żmien sal-ewwel rispons, fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (n=272) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=41) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=313), huma pprezentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

**Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa f'tumuri solidi inklużi u esklużi tumuri primarji tas-CNS**

Parametru tal-effikaċja	Analiżi f'tumuri solidi esklużi tumuri primarji tas-CNS (n=272) <sup>a</sup>	Analiżi f'tumuri solidi inklużi tumuri primarji tas-CNS (n=313) <sup>a, b</sup>
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	67% (182) [61, 72]	61% (191) [55, 66]
Rispons shiħ (CR)	23% (62)	20% (63)
Rispons patoloġiku shiħ <sup>c</sup>	5% (13)	4% (13)
Rispons parzjali (PR)	39% (107)	37% (115)
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 22.90]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa]	43.3 [0.0+, 65.4+]	41.5 [0.0+, 65.4+]
% b'tul ta' ≥ 12-il xahar	80%	79%
% b'tul ta' ≥ 24 xahar	66%	64%
% b'tul ta' ≥ 36 xahar	54%	52%

<sup>+</sup> jindika li għadu għaddej

<sup>a</sup> Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (272 pazjent).

<sup>b</sup> Valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (41 pazjent).

<sup>c</sup> CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tnehhija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u margini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-ahjar rispons ta' qabel il-kirurġija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurġija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

**Tabella 7: Rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumur\***

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=313)	ORR <sup>a</sup>		DOR			Firxa (xhur)
		%	CI ta' 95%	xhur			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	68	68%	55%, 78%	84%	70%	49%	0.03+, 65.5
Fibrosarkoma infantili	49	92%	80%, 98%	80%	60%	53%	1.6+, 64.2+
Primarju tas-CNS	41	22%	11%, 38%	60%	50%	50%	3.5, 39.4+
Tirojde	30	63%	44%, 80%	89%	65%	54%	3.7+, 64.3+
Pulmun	27	74%	54%, 89%	72%	56%	42%	1.9+, 45.1+
Glandola tal-bżieq	25	84%	64%, 95%	90%	86%	74%	7.4, 59.1+
Musrana l-kbira	18	50%	26%, 74%	86%	86%	43%	5.2, 39.4
Sider	11						
Ma jnixxix <sup>c</sup>	6	50%	12%, 88%	67%	67%	67%	7.4, 45.3+
Inixxi <sup>b</sup>	5	80%	28%, 99%	75%	75%	NR	11.1+, 31.5
Melanoma	9	44%	14%, 79%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	6	17%	0%, 64%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-ghadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika kongenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	100%	29.4+, 44.5

DOR: tul ta' żmien tar-rispons

NR: ma ntlahaqx

\* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolanġjokarċinoma (n=4); prostata, kanċer primarju mhux magħruf (n=2 kull wiehed); tal-appendiċi, ċervikali, tal-fwied, tal-musrana ż-żghira, tal-kanal estern tas-smiġh, gastriku, tal-esofaġu, tar-rektum, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wiehed)

+ jindika rispons kontinwu

<sup>a</sup> evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1

<sup>b</sup> b'3 risponsi kompluti u 1 parzjali

<sup>c</sup> b'rispons 1 komplut u 1 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża incertezza fl-istima ta' ORR għal kull tip ta' tumur. L-ORR fil-popolazzjoni totali tista' ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumur speċifiku.

Fis-sottopopolazzjoni adulta (n=178), l-ORR kienet ta' 58%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=94), l-ORR kienet ta' 84%.

F'238 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'128 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* kienet ta' 52%, u f'110 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 76%.

### Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 272 pazjent u ma inkludix tumuri primarji tas-CNS. Iz-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 19.6 xhur (firxa: 0.10 sa 75.2 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* f'Lulju 2022. Sebgha u hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 34% kienu rċewew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 21% kienu rċewew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar, b'segwitu kontinwu fil-hin tal-analiżi.

Fil-hin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 65.4+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 58, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 51% [CI ta' 95%: 42, 60] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Sitta u tmenin fil-mija (86%) [CI ta' 95%: 82, 90] tal-pazjenti ttrattati kienu hajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 77%

[CI ta' 95%: 72, 82] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 72% [CI ta' 95%: 66, 78] wara tliet snin bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 30.8 xhur fil-hin tal-analizi, b'rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ta' 65% [CI ta' 95%: 59, 71] wara sena, 56% [CI ta' 95%: 49, 62] wara sentejn, u 43% [CI ta' 95%: 36, 50] wara 3 snin.

Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analizi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 79%.

### Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, mill-41 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'9 pazjenti (22%) b'1 mill-41 pazjent (2%) jirrispondu b'mod komplut u 8 pazjenti (20%) jirrispondu b'mod parzjali. 20 pazjent (49%) iehor kellhom marda stabbli. Tnax-il pazjent (29%) kellhom marda progressiva. Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.7 sa 50.9 xhur u kien għadu għaddej fi 13 mill-41 pazjent, b'wiehed minn dawn il-pazjenti jirċievi trattament wara l-progressjoni.

### Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

F'pazjenti bil-kanċer li ngħataw kapsuli VITRAKVI, il-livelli massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' larotrectinib inkisbu madwar siegħa wara d-dożaġġ. Il-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) hija ta' madwar 3 sigħat u stat fiss jintlaħaq fi żmien 8 ijiem b'akkumulazzjoni sistemika ta' 1.6 darbiet. Bid-doża rakkomandata ta' 100 mg meħuda darbtejn kuljum, il-medja aritmetika ( $\pm$  devjazzjoni standard) ta'  $C_{max}$  u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta'  $914 \pm 445$  ng/mL u  $5410 \pm 3813$  ng\*siegħa/mL, rispettivament. Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

### Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b' $C_{max}$  36% oġġla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.  $C_{max}$  ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma'  $C_{max}$  u l-AUC wara sawma ta' lejl.

### *Effett ta' sustanzi li jżidu l-pH gastrika fuq larotrectinib*

Larotrectinib għandu solubilità li tiddependi mill-pH. Studji *in vitro* juru li f'volumi likwidi rilevanti għall-passaġġ gastro-intestinali (GI - *gastrointestinal*) larotrectinib huwa solubbli għal kollox fil-firxa kollha tal-pH tal-passaġġ GI. Għalhekk, larotrectinib mhux probabbli li jiġi affettwat minn sustanzi li jimmodifikaw il-pH.

## Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg. L-irbit ta' larotrectinib mal-proteini tal-plażma umana *in vitro* kien bejn wiehed u ieħor 70% u kien indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-medicina. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni fid-demm għall-plażma kien madwar 0.9.

## Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi fformat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-medicina radjuattiva fiċ-ċirkolazzjoni.

## Eliminazzjoni

Il-*half life* ta' larotrectinib fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer mogħtija 100 mg darbtejn kuljum ta' VITRAKVI kienet madwar 3 sigħat. It-tneħħija (CL - *clearance*) medja ta' larotrectinib kienet bejn wiehed u ieħor 34 L/sieġha wara l-ghoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

## Tneħħija

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 39% giet irkuprata fl-awrina u meta ngħatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata fl-ippurgar u 53% giet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala medicina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (gol-vini), li jindika li t-tneħħija diretta mill-kliewi kienet responsabbli għal 29% tat-tneħħija totali.

## Linearità / nuqqas ta' linearità

L-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin fil-plażma (AUC - *area under the plasma concentration-time curve*) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$  - *maximum plasma concentration*) ta' larotrectinib wara doża waħda f'individwi adulti f'saħħithom kienu proporzjonali mad-doża sa 400 mg u fit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID kien oġġla minn dak fl-adulti (età ta'  $\geq 18$ -il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).

*Data* li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=40).

**Tabella 8: Exponent (C<sub>max</sub> u AUC f'jum 1<sup>a</sup>) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID**

Grupp ta' età	n=348 <sup>b</sup>	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena <sup>c</sup>	
		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a</sup>
1 sa < 3 xhur	9	4.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	2.6	2.5
6 sa < 12-il xhar	18	2.5	1.9
sena sa < sentejn	9	2.0	1.4
sentejn sa < 6 snin	31	2.0	1.4
6 sa < 12-il sena	26	1.5	1.2
12 sa < 18-il sena	27	1.2	1.0
≥ 18-il sena	224	1.0	1.0

<sup>a</sup> erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-hin għal 24 siegħa f'jum 1

<sup>b</sup> numru ta' pazjenti mis-26 ta' Novembru 2020 meta waqfet tingabar id-*data*

<sup>c</sup> drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

### *Anzjani*

Hemm *data* limitata fl-anzjani. *Data* PK hija disponibbli biss f'zewġ pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.3, 2 u 3.2 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-fwied. C<sub>max</sub> għet osservata li żdiedet fitit b'1.1, 1.1 u 1.5 darbiet aktar, rispettivament.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju li jehtiegu d-dijalisi, u f'individwi adulti f'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-kliewi normali mqabbla għall-età, indiċi tal-massa tal-ġisem u sess. L-individwi kollha rċevew doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi għet osservata żieda fis-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.25 u 1.46 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliewi.

### *Popolazzjonijiet speċjali oħrajn*

Is-sess ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' larotrectinib b'mod klinikament sinifikanti. Ma kienx hemm biżżejjed *data* biex tiġi investigata l-influwenza potenzjali tar-razza fuq l-esponent sistemiku għal larotrectinib.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossiċità sistemika

It-tossiċità sistemika għet evalwati fi studji b'għoti mill-ħalq kuljum sa 3 xhur fil-firien u fix-xadini. Leżjonijiet fil-ġilda li jillimitaw id-doża kienu osservati fil-firien biss u kienu responsabbli primarjament għall-mortalità u l-morbidità. Leżjonijiet fil-ġilda ma kinux osservati fix-xadini. Sinjali kliniċi ta' tossiċità gastro-intestinali llimitaw id-doża fix-xadini. Fil-firien, għet osservata tossiċità severa (STD10) b'doži li jikkorrispondu għal darba sa darbtejn l-AUC fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità sistemika rilevanti fix-xadini b'doži li jikkorrispondu għal > 10 darbiet l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

### Effett tossiku fuq l-embrijun / Teratoġenicità

Larotrectinib ma kienx teratoġeniku u ma kellux effett tossiku fuq l-embrijun meta ġie mogħti kuljum waqt il-perjodu ta' organoġenesi lill-firien u fniek tqal b'doži tossiċi għall-omm, jiġifieri li jikkorrispondu għal 32 darba (firien) u 16-il darba (fniek) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Larotrectinib jaqsam il-plaċenta fiż-żewġ speċi.

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'larotrectinib. Fi studji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku, larotrectinib ma kellu l-ebda effett istoloġiku fuq l-organi riproduttivi maskili fil-firien u x-xadini bl-ogħla doži ttestjati li jikkorrispondu għal madwar 7 darbiet (firien irġiel) u 10 darbiet (xadini rġiel) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Barra minn hekk, larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq l-ispermatoġenesi fil-firien.

Fi studju ta' xahar b'doži ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu riversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'doži li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.

Larotrectinib ingħata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment fil-waqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riglejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-ġhajjn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrapportat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

### Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'larotrectinib.

Larotrectinib ma kienx mutatoġeniku f'*assays* ta' mutazzjoni riversa (*reverse mutation*) fil-batterja (Ames) u f'*assays* tal-mutatoġenesi fil-mammiferi *in vitro*. Larotrectinib kien negattiv fit-test tal-mikronukleu tal-ġurdien *in vivo* bid-doża massima ttollerata ta' 500 mg/kg.

### Farmakoloġija tas-sigurtà

Il-farmakoloġija tas-sigurtà ta' larotrectinib ġiet evalwata f'diversi studji *in vitro* u *in vivo* li evalwaw effetti fuq is-sistemi CV, tas-CNS, respiratorja u GI f'diversi speċi. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett hażin fuq parametri emodinamiċi u intervalli tal-ECG f'xadini telemeterizzati b'esponimenti ( $C_{max}$ ) li huma madwar 6 darbiet l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda riżultat newroloġiku u ta' mġieba f'annimali adulti (firien, ġrieden, xadini cynomolgus) b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 7 darbiet oghla mill-esponiment fil-bniedem. Larotrectinib ma kellu l-ebda effett fuq il-funzjoni respiratorja fil-firien; b'esponiment ( $C_{max}$ ) mill-inqas 8 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Fil-firien, larotrectinib aċċellera l-mogħdija intestinali u żied it-tnixxija u l-aċidità tal-istonku.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma ppurifikat  
Hydroxypropylbetadex 0.69  
Sucralose (E 955)  
Sodium citrate (E 331)  
Sodium benzoate (E 211)  
Benna tal-frawli  
Citric acid (E 330)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba: 10 ijiem.  
Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).  
Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ ambra (tip III) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal.

Kull kartuna fiha żewġ fliexken li fihom 50 mL ta' soluzzjoni orali kull wieħed.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-użu:

#### *Siringa orali*

- Uża siringa orali xierqa b'marki CE u addattatur tal-flixxun (dijametru ta' 28 mm) jekk applikabbli.
  - Għal volumi ta' inqas minn 1 mL uża siringa orali ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL.
  - Għal volumi ta' 1 mL u aktar uża siringa orali ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL.
- Iftaħ il-flixxun: aghfas l-għatu tal-flixxun u dawru lejn ix-xellug.
- Dahhal l-addattatur tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun u kun ċert li huwa mwahhal sewwa.
- Aqbad is-siringa orali u kun ċert li l-planger ikun magħfus kollu. Pogġi s-siringa orali fil-fetha tal-addattatur. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.
- Imla s-siringa orali b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tiġbed il-planger 'l isfel, imbagħad imbotta l-planger 'il fuq biex tneħhi xi bżieżaq.
- Iġbed il-planger 'l isfel sal-marka tal-gradazzjoni ugwali għall-kwantità f' mL kif preskritt.
- Dawwar il-flixxun rasu 'l fuq u neħhi s-siringa orali mill-addattatur tal-flixxun.
- Aghfas il-planger bil-mod, u dderrieġi l-likwidu lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn biex ikun possibbli li wieħed jibla' b'mod naturali.
- Aghlaq il-flixxun bl-għatu oriġinali tal-flixxun (ħalli l-addattatur f' postu).



### *Tabu nažo-gastriku għall-ghoti tal-ikel*

- Uża tabu nažo-gastriku għall-ghoti tal-ikel xieraq. Id-dijamtru ta' barra tat-tubu nažo-gastriku għall-ghoti tal-ikel għandu jintgħażel abbażi tal-karatteristiċi tal-pazjent. Dijamtru tipiku tat-tubu, tulijiet tat-tubu u volumi primarji derivati huma ppreżentati fit-Tabella 9.
- It-tmiġ għandu jitwaqqaf u t-tubu għandu jitlahlaħ b'mill-inqas 10 mL ilma. NOTA: Ara l-eċċezzjonijiet rigward trabi tat-twelid u pazjenti b'restrizzjonijiet ta' fluwidu fis-sottopunt direttament hawn taħt.
- Għandha tintuża siringa xierqa biex tagħti VITRAKVI fit-tubu nažo-gastriku għall-ghoti tal-ikel.  
It-tubu għandu jerga' jitlahlaħ b'mill-inqas 10 mL ilma biex jiġi żgurat it-twassil ta' VITRAKVI u biex jitnaddaf it-tubu.  
Trabi tat-twelid u tfal b'restrizzjonijiet ta' fluwidu jistgħu jeħtieġu volum minimu għat-tlahliħ ta' 0.5 sa 1 mL jew tlahliħ bl-arja biex jitwassal VITRAKVI.
- Erga' ibda l-ghoti tal-ikel.

**Tabella 9: Daqsijiet rakkomandati tat-tubu għal kull grupp ta' età**

Pazjent	Dijamtru tat-tubu għal ikliet standard	Dijamtru tat-tubu għal ikliet ta' densità għolja	Tul tat-tubu (ċm)	Volum primarju tat-tubu (mL)
Trabi tat-twelid	4-5 FR	6 FR	40-50	0.25-0.5
Tfal	6 FR	8 FR	50-80	0.7-1.4
Adulti	8 FR	10 FR	80-120	1.4-4.2

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019  
Data tal-aħħar tiġdid: 7 ta' Lulju 2023

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## ANNEX II

- A. **MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**
- E. **OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-  
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ  
KONDIZZJONALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja indipendenti mill-istoloġija ta' larotrectinib u biex jiġu investigati l-mekkanizmi ta' reżistenza primarja u sekondarja, l-MAH għandu jissottometti analiżi miġbura għad-daqs miżjud tal-kampjun inkluż ir-rapport finali tal-istudju LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31 ta' Marzu 2025
Sabiex jiġu investigati aktar it-tossicità fit-tul u l-effetti fuq l-iżvilupp ta' larotrectinib f'pazjenti pedjatriċi, b'enfasi partikolari fuq l-iżvilupp newrolettiku inkluż il-funzjoni konokxittiva, l-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju LOXO-TRK-15003 (SCOUT) inkluż <i>data</i> ta' segwitu ta' 5 snin.	31 ta' Marzu 2027

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 25 mg kapsuli iebsa  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 25 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
**Ibla' shiha.**  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

VITRAKVI 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 25 mg kapsuli iebsa  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 25 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

**Ibla' shiha.**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 100 mg kapsuli iebsa  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 100 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
**Ibla' shiha.**  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

VITRAKVI 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 100 mg kapsuli **iebsa**  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 100 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

**Ibla' shiha.**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih: sucrose, E 420, E 1520, E 218. **Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 mL **soluzzjoni orali**

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Uża fi zmien 30 ġurnata wara li jinfetah.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahžen fi frigg.**  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

VITRAKVI 20 mg/mL

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih: sucrose, E 420, E 1520, E 218. **Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 mL **soluzzjoni orali**

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Uża fi zmien 30 ġurnata wara li jinfetah.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahžen fi frigg.**  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih: E 211. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

2 × 50 mL soluzzjoni orali

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Uża fi zmien 10 ijiem wara li jinfetah.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

VITRAKVI 20 mg/mL

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali  
larotrectinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih larotrectinib sulfate, ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih: E 211. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

50 mL soluzzjoni orali

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Uża fi żmien 10 ijiem wara li jinfetah.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1385/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### VITRAKVI 25 mg kapsuli iebsa VITRAKVI 100 mg kapsuli iebsa larotrectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Dan il-fuljett kien miktub bħallikieku l-persuna li tkun qed tiehu l-mediċina qed taqrah. Jekk qed tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok ibdel "inti" b"it-tifel/tifla tiegħek" f'kull parti.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI
3. Kif għandek tiehu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża

##### Għalxiex jintuża VITRAKVI

VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI jintuża biss meta

- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurgija biex jitneħħa l-kanċer x'aktarx tikkawża kumplikazzjonijiet severi u
- ma jkunx hemm għażliet ta' trattament sodisfaċenti.

Qabel ma tingħata VITRAKVI, it-tabib tiegħek ser jagħmel test biex jiċċekkja jekk għandekx il-bidla fil-ġene NTRK.

##### Kif jahdem VITRAKVI

F'pazjenti li l-kanċer tagħhom huwa kkawżat minn bidla fil-ġene NTRK, il-bidla fil-ġene tikkawża lill-ġisem biex jagħmel proteina mhux normali msejha proteina *TRK fusion*, li tista' twassal għal tkabbir mhux ikkontrollat ta' ċelluli u kanċer. VITRAKVI jimblokka l-azzjoni tal-proteini *TRK fusion* u b'hekk jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem VITRAKVI jew għaliex gie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.



## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI

### Tihux VITRAKVI jekk

- inti allergiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Testijiet u verifiki

VITRAKVI jista' jżid l-ammont tal-enzimi tal-fwied ALT u AST u bilirubina fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel u matul it-trattament biex jiċċekkja l-livell ta' ALT, AST u bilirubina u jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek.

### Medicini oħra u VITRAKVI

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan minħabba li xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu medicini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- medicini msejha itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- medicina msejha ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- medicini msejha atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- medicina msejha nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- medicini msejha phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- medicina mill-ħxejjex imsejha St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- medicina msejha rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- medicina msejha alfentanil, użata għal serħan minn ugiġh qawwi
- medicini msejha ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- medicina msejha quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- medicini msejha dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- medicina msejha fentanyl, użata biex tittratta ugiġh fit-tul
- medicina msejha pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew hsejjes involontarji
- medicina msejha bupropion biex tghinek tieqaf tpejjep
- medicini msejha repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demmm
- medicina msejha warfarin li tipprevjeni emboli tad-demmm
- medicina msejha omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' acidu magħmul fl-istonku
- medicina msejha valsartan, użata biex tghin tikkontrolla l-pessjoni għolja
- grupp ta' medicini msejha statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- medicini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### Meta tiehu VITRAKVI ma' ikel u xorb

M'ghandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu VITRAKVI. Dan minħabba li dan jista' jżid l-ammont ta' VITRAKVI fil-ġisem tiegħek.

### Tqala u treddigh

#### Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'ghandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.

### Treddiġh

Treddax waqt li tkun qed tieġu din il-medicina u għal 3 ijiem wara l-aħħar doża. Dan minhabba li mhux magħruf jekk VITRAKVI jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

### **Kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa**

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieġu din il-medicina.

Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek għandu jagħmel test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tieġu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża, jekk

- tista' toħroġ tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

Staqsij lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik.

### **Sewqan, użu ta' rota u thaddim ta' magni**

VITRAKVI jista' jġieghlek thossok sturdut jew għajjen. Jekk jiġri dan, issuqx, tużax rota u thaddimx għodda jew magni.

## **3. Kif għandek tieġu VITRAKVI**

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar tiegħek jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieġu**

#### **Adulti (minn 18-il sena 'l fuq)**

- Id-doża rakkomandata ta' VITRAKVI hija ta' 100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew 4 kapsuli ta' 25 mg), darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek ser jirrevedi d-doża tiegħek u jibdilha kif meħtieġ.

#### **Tfal u adolexxenti**

- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkula d-doża t-tajba għat-tifel/tifla tiegħek skont it-tul u l-piż tagħhom.
- Id-doża massima rakkomandata hija ta' 100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew 4 kapsuli ta' 25 mg), darbtejn kuljum.
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jirrevedi d-doża u jibdilha kif meħtieġ.

Soluzzjoni orali ta' VITRAKVI hija disponibbli għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli.

### **Kif għandek tieġu din il-medicina**

- VITRAKVI jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieġu din il-medicina.
- Ibla' l-kapsuli VITRAKVI shaħ flimkien ma' tazza ilma. Tiftaħx, tomgħodx u tfarrakx il-kapsula għax għandha toġhma morra ħafna.

### **Jekk tieġu VITRAKVI aktar milli suppost**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

### **Jekk tinsa tieġu doża ta' VITRAKVI**

M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu jew jekk tirremetti wara li tieġu din il-medicina. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.

### **Jekk tieqaf tieġu VITRAKVI**

M'għandekx tieqaf tieġu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tieġu VITRAKVI sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk ma tkunx tista' tiegħu l-medicina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:

- thossok sturdut (effett sekondarju komuni hafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tnefnim, thossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' hruq f'idejk u saqajk, diffikultà biex timxi normali (effett sekondarju komuni, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' **problemi fis-sistema nervuza**.

It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-**effetti sekondarji** li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- tista' tidher pallidu u thoss qalbek thabbat, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demem (anemija)
- sintomi bħal tal-influwenza inkluż id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġiġh fil-muskoli (majalġja)
- thossok għajjien (gheja)
- zieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demem
- zieda fil-piż.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- tista' titbengel jew johroglok id-demem b'mod aktar faċli, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- zieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demem (komuni hafna fit-tfal).

**Mhux magħrufa** (mhux magħruf kemm isehħu ta' spiss):

- jista' jkollok taħlita ta' gheja, uġiġh fil-parti ta' fuq tan-naha tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbengil jew johroglok id-demem b'mod aktar faċli, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen VITRAKVI

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-kapsuli għandhom xi ħsara li tidher.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih VITRAKVI

Is-sustanza attiva hi larotrectinib.

Kull kapsula ta' VITRAKVI 25 mg fiha 25 mg ta' larotrectinib (bħala sulfate).

Kull kapsula ta' VITRAKVI 100 mg fiha 100 mg ta' larotrectinib (bħala sulfate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

#### Qoxra tal-kapsula:

- Gelatina
- Titanium dioxide (E 171)

#### Linka għall-istampar:

- Shellac, ibbliċjat u bix-xema mneħħija
- Indigo carmine aluminium lake (E 132)
- Titanium dioxide (E 171)
- Propylene glycol (E 1520)
- Dimeticone 1000

### Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-flixxkun

- VITRAKVI 25 mg huwa disponibbli bħala kapsula iebsa tal-ġelatina, opaka, ta' lewn abjad, (twila 18 mm x wiesa' 6 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "25 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula
- VITRAKVI 100 mg huwa disponibbli bħala kapsula iebsa tal-ġelatina, opaka, ta' lewn abjad, (twila 22 mm x wiesa' 7 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "100 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula

Kull kartuna fiha flixxkun wiehed tal-plastik li ma jinfetaħx mit-tfal li fih 56 kapsula iebsa tal-ġelatina.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgħona dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali larotrectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Dan il-fuljett kien miktub bħallikieku l-persuna li tkun qed tiehu l-mediċina qed taqrah. Jekk qed tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok ibdel "inti" b"it-tifel/tifla tiegħek" f'kull parti.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum VITRAKVI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI
3. Kif għandek tiehu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum VITRAKVI u għalxiex jintuża

##### Għalxiex jintuża VITRAKVI

VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI jintuża biss meta

- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurgija biex jitneħħa l-kanċer x'aktarx tikkawża kumplikazzjonijiet severi u
- ma jkunx hemm għażliet ta' trattament sodisfaċenti.

Qabel ma tingħata VITRAKVI, it-tabib tiegħek ser jagħmel test biex jiċċekkja jekk għandekx il-bidla fil-ġene NTRK.

##### Kif jahdem VITRAKVI

F'pazjenti li l-kanċer tagħhom huwa kkawżat minn bidla fil-ġene NTRK, il-bidla fil-ġene tikkawża lill-ġisem biex jagħmel proteina mhux normali msejha proteina *TRK fusion*, li tista' twassal għal tkabbir mhux ikkontrollat ta' ċelluli u kanċer. VITRAKVI jimblokka l-azzjoni tal-proteini *TRK fusion* u b'hekk jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem VITRAKVI jew għaliex gie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI

### Tihux VITRAKVI jekk

- inti allergiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

### Testijiet u verifiki

VITRAKVI jista' jżid l-ammont tal-enzimi tal-fwied ALT u AST u bilirubina fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel u matul it-trattament biex jiċċekkja l-livell ta' ALT, AST u bilirubina u jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek.

### Mediċini oħra u VITRAKVI

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minħabba li xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini msejha itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- medicina msejha ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- mediċini msejha atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- medicina msejha nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċini msejha phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- medicina mill-ħxejjex imsejha St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- medicina msejha rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- medicina msejha alfentanil, użata għal serħan minn uġiġħ qawwi
- mediċini msejha ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- medicina msejha quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- mediċini msejha dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- medicina msejha fentanyl, użata biex tittratta uġiġħ fit-tul
- medicina msejha pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew hsejjes involontarji
- medicina msejha bupropion biex tghinek tieqaf tpejjep
- mediċini msejha repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demmm
- medicina msejha warfarin li tipprevjeni emboli tad-demmm
- medicina msejha omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' acıdu magħmul fl-istonku
- medicina msejha valsartan, użata biex tghin tikkontrolla l-pessjoni għolja
- grupp ta' mediċini msejha statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- mediċini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### Meta tiehu VITRAKVI ma' ikel u xorb

M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu VITRAKVI. Dan minħabba li dan jista' jżid l-ammont ta' VITRAKVI fil-ġisem tiegħek.

### Tqala u treddiġħ

#### Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.



## Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-medicina u ghal 3 ijiem wara l-ahhar doza. Dan minhabba li mhux maghruf jekk VITRAKVI jghaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

## **Kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa**

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek għandu jagħmel test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tiehu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-ahhar doza, jekk

- tista' toħroġ tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

Staqsij lit-tabib tiegħek dwar l-ahjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik.

## **Sewqan, użu ta' rota u thaddim ta' magni**

VITRAKVI jista' jġieghlek thossok sturdut jew għajjen. Jekk jigris dan, issuqx, tużax rota u thaddimx għodda jew magni.

## **VITRAKVI fih:**

- **sucrose**: jista' jagħmel hsara lis-snien. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- 22 mg **sorbitol** f' 1 mL. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu/għandha intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI - *hereditary fructose intolerance*), disturb ġenetiku rari li fih persuna ma tkunx tista' tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel inti tiehu jew tirċievi jew it-tifel/tifla tiegħek jieh/tiehu jew jirċievi/tirċievi din il-medicina.
- anqas minn 1 mmol (jew 23 mg) ta' **sodium** f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.
- 1.2 mg **propylene glycol** f' 1 mL. Jekk it-tarbija tiegħek għandha inqas minn 4 ġimghat, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tagħtiha din il-medicina, speċjalment jekk it-tarbija qed tinghata medicini oħra li fihom propylene glycol jew alkoħol.
- **parahydroxybenzoate**: dan jista' jikkawza reazzjonijiet allergiċi (possibbilment ittardjati).

## **3. Kif għandek tiehu VITRAKVI**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu**

#### **Adulti (minn 18-il sena 'l fuq)**

- Id-doza rakkomandata ta' VITRAKVI hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek ser jirrevedi d-doza tiegħek u jibdilha kif meħtieġ.

#### **Tfal u adolexxenti**

- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkula d-doza t-tajba għat-tifel/tifla tiegħek skont it-tul u l-piż tagħhom.
- Id-doza massima rakkomandata hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jirrevedi d-doza u jibdilha kif meħtieġ.

### **Kif għandek tiehu din il-medicina**

- VITRAKVI jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

- Flimkien ma' din il-medicina se jkollok b'zonn addattatur tal-flixxun (dijamtru ta' 28 mm) u siringa li tista' tintuza biex tagħti medicini mill-halq. Uża siringa ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL għal doži inqas minn 1 mL. Uża siringa ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL għal doži ta' 1 mL jew aktar.
  - Aghfas l-ghatu tal-flixxun u dawru lejn ix-xellug biex tiftah il-flixxun.
  - Poġġi l-addattatur tal-flixxun fl-ghonq tal-flixxun u kun ċert li huwa mwahhal sew.
  - Imbotta l-planger kompletament fis-siringa u mbagħad poġġi s-siringa fil-fetha tal-addattatur. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.
  - Imla s-siringa b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tigbed il-planger 'l isfel, imbagħad imbotta l-planger 'il fuq biex tneħhi kwalunkwe b'żieqa kbar li jinsabu fis-siringa.
  - Iġbed il-planger 'l isfel sal-marka ugwali għad-doża f' mL preskritta mit-tabib tiegħek.
  - Dawwar il-flixxun rasu 'l fuq u neħhi s-siringa mill-addattatur.
  - Poġġi s-siringa fil-halq, tipponta lejn in-naħa ta' ġewwa tal-haddejn - dan jgħinek tibra' l-medicina b'mod naturali. Aghfas il-planger 'il ġewwa bil-mod.
  - Poġġi l-ghatu fuq il-flixxun u għalaq il-flixxun sewwa - halli l-addattatur fil-flixxun.

Jekk meħtieġ, VITRAKVI jista' jingħata permezz ta' tubu nażogastriku għall-ghoti tal-ikel. Għal dettalji dwar kif għandek tagħmel dan, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **Jekk tiehu VITRAKVI aktar milli suppost**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu doża ta' VITRAKVI**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu jew jekk tirremetti wara li tiehu din il-medicina. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin tas-soltu.

#### **Jekk tieqaf tiehu VITRAKVI**

M'għandekx tieqaf tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu VITRAKVI sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk ma tkunx tista' tiehu l-medicina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wiehed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:

- thossok sturdut (effett sekondarju komuni hafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tneħhim, thossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' hruq f'idejk u saqajk, diffikultà biex timxi normali (effett sekondarju komuni, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' **problemi fis-sistema nervuza**.

It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- tista' tidher pallidu u tħoss qalbek tħabbat, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- sintomi bħal tal-influwenza inkluż id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġiġħ fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjen (gheja)
- zieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demmm
- zieda fil-piż.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- tista' titbengel jew joħroġlok id-demmm b'mod aktar faċli, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- zieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demmm (komuni hafna fit-tfal).

**Mhux magħrufa** (mhux magħruf kemm isehħu ta' spiss):

- jista' jkollok tahlita ta' gheja, uġiġħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbengil jew joħroġlok id-demmm b'mod aktar faċli, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen VITRAKVI**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Ladarba l-flixkun jinfetaħ, trid tuża l-medicina tiegħek fi żmien 30 ġurnata wara li jinfetaħ.
- Tihux il-medicina jekk il-flixkun jew l-għatu bil-kamin tal-flixkun jidher li għandhom xi ħsara jew jidher li ħareġ xi likwidu.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih VITRAKVI**

Is-sustanza attiva hi larotrectinib.

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' larotrectinib (bħala sulfata).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Ilma ppurifikat
- Sucrose
- Hydroxypropylbetadex 0.69
- Glycerol (E 422)
- Sorbitol (E 420)
- Sodium citrate (E 331)
- Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (E 339)
- Citric acid (E 330)
- Propylene glycol (E 1520)
- Potassium sorbate (E 202)
- Methyl parahydroxybenzoate (E 218)
- Benna tal-frott taċ-ċitru
- Benna naturali

Ara “VITRAKVI fih li ġej” fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

**Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-pakkett**

VITRAKVI huwa soluzzjoni orali ċara, safra sa orangjo.

Kull kartuna fiha flixxun wiehed tal-ħgieg li ma jinfetaħx mit-tfal li fih 100 mL ta' soluzzjoni orali.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali larotrectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Dan il-fuljett kien miktub bħallikieku l-persuna li tkun qed tiehu l-mediċina qed taqrah. Jekk qed tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok ibdel "inti" b"it-tifel/tifla tiegħek" f'kull parti.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI
3. Kif għandek tiehu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża

##### Għalxiex jintuża VITRAKVI

VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).

VITRAKVI jintuża biss meta

- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurgija biex jitneħħa l-kanċer x'aktarx tikkawża kumplikazzjonijiet severi u
- ma jkunx hemm għażliet ta' trattament sodisfaċenti.

Qabel ma tingħata VITRAKVI, it-tabib tiegħek ser jagħmel test biex jiċċekkja jekk għandekx il-bidla fil-ġene NTRK.

##### Kif jahdem VITRAKVI

F'pazjenti li l-kanċer tagħhom huwa kkawżat minn bidla fil-ġene NTRK, il-bidla fil-ġene tikkawża lill-ġisem biex jagħmel proteina mhux normali msejha proteina *TRK fusion*, li tista' twassal għal tkabbir mhux ikkontrollat ta' ċelluli u kanċer. VITRAKVI jimblokka l-azzjoni tal-proteini *TRK fusion* u b'hekk jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem VITRAKVI jew għaliex gie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu VITRAKVI

### Tihux VITRAKVI jekk

- inti allergiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

### Testijiet u verifiki

VITRAKVI jista' jżid l-ammont tal-enzimi tal-fwied ALT u AST u bilirubina fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel u matul it-trattament biex jiċċekkja l-livell ta' ALT, AST u bilirubina u jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek.

### Mediċini oħra u VITRAKVI

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minħabba li xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini msejħa itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- medicina msejħa ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- mediċini msejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- medicina msejħa nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċini msejħa phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- medicina mill-ħxejjex imsejħa St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- medicina msejħa rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- medicina msejħa alfentanil, użata għal serħan minn uġiġħ qawwi
- mediċini msejħa ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- medicina msejħa quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- mediċini msejħa dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- medicina msejħa fentanyl, użata biex tittratta uġiġħ fit-tul
- medicina msejħa pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew hsejjes involontarji
- medicina msejħa bupropion biex tghinek tieqaf tpejjep
- mediċini msejħa repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demmm
- medicina msejħa warfarin li tipprevjeni emboli tad-demmm
- medicina msejħa omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' acıdu magħmul fl-istonku
- medicina msejħa valsartan, użata biex tghin tikkontrolla l-pessjoni għolja
- grupp ta' mediċini msejħa statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- mediċini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### Meta tiehu VITRAKVI ma' ikel u xorb

M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu VITRAKVI. Dan minħabba li dan jista' jżid l-ammont ta' VITRAKVI fil-ġisem tiegħek.

### Tqala u treddiġħ

#### Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.



### Treddiġh

Treddax waqt li tkun qed tieġu din il-medicina u għal 3 ijiem wara l-aħħar doża. Dan minhabba li mhux magħruf jekk VITRAKVI jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

### **Kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa**

Għandek tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tieġu din il-medicina.

Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek għandu jagħmel test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tieġu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża, jekk

- tista' toħroġ tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

Staqsì lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik.

### **Sewqan, użu ta' rota u thaddim ta' magni**

VITRAKVI jista' jġieghlek thossok sturdut jew għajjen. Jekk jiġri dan, issuqx, tużax rota u thaddimx għodda jew magni.

### **VITRAKVI fih:**

- 2 mg **sodium benzoate** f' 1 mL.
- anqas minn 1 mmol (jew 23 mg) ta' **sodium** f' kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieġu VITRAKVI**

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieġu**

#### **Adulti (minn 18-il sena 'l fuq)**

- Id-doża rakkomandata ta' VITRAKVI hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek ser jirrevedi d-doża tiegħek u jibdilha kif meħtieġ.

#### **Tfal u adolexxenti**

- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkula d-doża t-tajba għat-tifel/tifla tiegħek skont it-tul u l-piż tagħhom.
- Id-doża massima rakkomandata hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jirrevedi d-doża u jibdilha kif meħtieġ.

### **Kif għandek tieġu din il-medicina**

- VITRAKVI jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieġu din il-medicina.

- Flimkien ma' din il-medicina se jkollok b'zonn addattatur tal-flixxun (dijamtru ta' 28 mm) u siringa li tista' tintuza biex tagħti medicini mill-halq. Uża siringa ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL għal doži inqas minn 1 mL. Uża siringa ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL għal doži ta' 1 mL jew aktar.
  - Aghfas l-għatu tal-flixxun u dawru lejn ix-xellug biex tiftaħ il-flixxun.
  - Poġġi l-addattatur tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun u kun ċert li huwa mwahħal sew.
  - Imbotta l-planger kompletament fis-siringa u mbagħad poġġi s-siringa fil-fetha tal-addattatur. Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel.
  - Imla s-siringa b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tigbed il-planger 'l isfel, imbagħad imbotta l-planger 'il fuq biex tneħhi kwalunkwe b'żieqa kbar li jinsabu fis-siringa.
  - Iġbed il-planger 'l isfel sal-marka ugwali għad-doża f' mL preskritta mit-tabib tiegħek.
  - Dawwar il-flixxun rasu 'l fuq u neħhi s-siringa mill-addattatur.
  - Poġġi s-siringa fil-halq, tipponta lejn in-naħa ta' g'ewwa tal-haddejn - dan jgħinek tibra' l-medicina b'mod naturali. Aghfas il-planger 'il g'ewwa bil-mod.
  - Poġġi l-għatu fuq il-flixxun u għalaq il-flixxun sewwa - halli l-addattatur fil-flixxun.

Jekk meħtieġ, VITRAKVI jista' jingħata permezz ta' tubu nażogastriku għall-għoti tal-ikel. Għal dettalji dwar kif għandek tagħmel dan, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **Jekk tiehu VITRAKVI aktar milli suppost**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu doża ta' VITRAKVI**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu jew jekk tirremetti wara li tiehu din il-medicina. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin tas-soltu.

#### **Jekk tieqaf tiehu VITRAKVI**

M'għandekx tieqaf tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu VITRAKVI sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk ma tkunx tista' tiehu l-medicina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wiehed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:

- thossok sturdut (effett sekondarju komuni hafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tneħhim, thossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' hruq f'idejk u saqajk, diffikultà biex timxi normali (effett sekondarju komuni, jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' **problemi fis-sistema nervuza**.

It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- tista' tidher pallidu u thoss qalbek thabbat, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija)
- sintomi bhal tal-influwenza inkluz id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġiġħ fil-muskoli (majalġja)
- thossok għajjen (gheja)
- zieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demmm
- zieda fil-piż.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- tista' titbengel jew johroglok id-demmm b'mod aktar faċli, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- zieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demmm (komuni hafna fit-tfal).

**Mhux magħrufa** (mhux magħruf kemm isehħu ta' spiss):

- jista' jkollok tahlita ta' gheja, uġiġħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbengil jew johroglok id-demmm b'mod aktar faċli, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen VITRAKVI**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Ladarba l-flixkun jinfetaħ, trid tuża l-medicina tiegħek fi żmien 10 ijiem wara li jinfetaħ.
- Tihux il-medicina jekk il-flixkun jew l-għatu bil-kamin tal-flixkun jidher li għandhom xi hsara jew jidher li hareġ xi likwidu.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih VITRAKVI**

Is-sustanza attiva hi larotrectinib.

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' larotrectinib (bħala sulfata).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Ilma ppurifikat
- Hydroxypropylbetadex 0.69
- Sucralose (E 955)
- Sodium citrate (E 331)
- Sodium benzoate (E 211)
- Benna tal-frawli
- Citric acid (E 330)

Ara “VITRAKVI fih li ġej” fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

**Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-pakkett**

VITRAKVI huwa soluzzjoni orali bla kulur għal safra jew orangjo jew ħamra jew taġti fil-kannella.

Kull kartuna fiha żewġ fliexken tal-ħgieġ li ma jinfetaħx mit-tfal li fihom 50 mL ta' soluzzjoni orali kull wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.