

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett 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'daqqs ta' 2 (twila 18 mm x wiesa' 6 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "LARO 25 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula.

### VITRAKVI 100 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina, bajda, opaka, b'daqqs ta' 0 (twila 22 mm x wiesa' 7 mm), bi stampar blu tas-salib ta' BAYER u "LARO 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 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. Pazjenti b'żidiet ta' Grad 2 fl-ALT u/jew fl-AST, għandhom jiġu segwiti b'serje ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju kull ġimgħa sa ġimagħtejn wara l-osservazzjoni ta' tossiċità ta' Grad 2 sakemm jgħaddu biex jiġi stabbilit jekk hemmx bżonn ta' interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża.

Għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4:

- 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**

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

### 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. Minħabba t-togħma morra, il-kapsula m'għandhiex tinfetaħ, 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' tumor, 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 ġie 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 seħħ 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).

#### Żidiet fil-livelli ta' transaminase

Żieda fl-ALT u l-AST kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST seħħew fl-ewwel 3 xhur ta' trattament. Il-funzjoni tal-fwied inkluz valutazzjonijiet ta' ALT u AST għandha tiġi ssorveljata qabel l-ewwel doża u kull xahar għall-ewwel 3 xhur ta' trattament, imbagħad perjodikament matul it-trattament,

b'testijiet aktar frekwenti f'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fil-livelli ta' transaminase. Waqqaf VITRAKVI b'mod temporanju jew permanenti abbażi tas-severità. Jekk jitwaqqaf b'mod temporanju, id-doża ta' VITRAKVI għandha tiġi modifikata meta jinbeda mill-ġdid (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-fal għandhom jinghataw 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 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 rifampin (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 P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, 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' rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darbtejn 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, 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-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 dgħajef 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 lill 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 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 jinghataw 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 (32%), gheja (30%), stitikezza (29%), żieda fl-AST (27%), sturdament (26%), rimettar (23%), anemija (23%), u dardir (22%).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (1%), żieda fl-ALT (1%), u żieda fl-AST ( $< 1\%$ ). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija, żieda fil-piż tal-ġisem, gheja, sturdament, parasteżija, dgħufija fil-muskoli, dardir, uġiġħ fil-muskoli, disturb fil-mixja, rimettar u tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 kollha rrapportati seħhew f'anqas minn 5% tal-pazjenti, bl-eċċezzjoni ta' anemija (8%).

Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minhabba reazzjonijiet avversi li ħarġu mat-trattament, irrappurtati mill-attribuzzjoni seħh f'5% tal-pazjenti (każ wiehed kull wiehed għal żieda fl-ALT, żieda fl-AST, adenokarcinoma fil-passaġġ tal-bila, disturb fil-mixja, perforazzjoni intestinali, suffejra, progressjoni ta' neoplażma malinna, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, ostruzzjoni tal-musrana ż-żgħira, kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinistra tad-dahar, u infezzjoni virali). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħhew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

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

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata f'196 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'wahda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejjin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT"). Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 37.5 snin (firxa: 0.1, 84) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-hin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=196) kien ta' 9.3 xhur (firxa: 0.10, 51.6).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti (n=196) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 2 u t-Tabella 3.

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-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 2: 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=196)**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Gradi kollha</b>	<b>Gradi 3 u 4</b>
<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		Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) <sup>a</sup>
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixi Parasteżija	Sturdament Parasteżija
	Mhux komuni		Disturb fil-mixja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Stitikezza Rimettar	
	Komuni	Disturb fit-togħma <sup>b</sup>	
	Mhux komuni		Dardir Rimettar
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Ugħigh fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	Ugħigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	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)

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

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



**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=73); Gradi kollha**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=29) <sup>a</sup>	Tfal (n=30) <sup>b</sup>	Adoloxxenti (n=14) <sup>c</sup>	Pazjenti pedjatriċi (n=73)
<b>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni ħafna	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' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni		Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar	Dardir Stitikezza Rimettar	Dardir Rimettar	Dardir Stitikezza Rimettar
	Komuni		Disturb fit-toġhma	Stitikezza	Disturb fit-toġhma
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni		Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dgħufija 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-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem
	Komuni		Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	

<sup>a</sup> Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrapportati zewġ reazzjonijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija) ta' Grad 4. Ir-reazzjonijiet ta' Grad 3 kienu jinkludu seba' każijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija), tliet każijiet ta' Anemija, tliet każijiet ta' Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u każ kull wiehied ta' žieda fl-ALT u Rimettar.

<sup>b</sup> Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): ma kienet irrapportata l-ebda reazzjoni ta' Grad 4. Kien hemm rapport ta' 3 każijiet ta' Grad 3 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija), u każ kull wiehied ta' Parasteżija u Ugigh fil-muskoli.

<sup>c</sup> Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrapportata l-ebda reazzjoni ta' Grad 3 u 4.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet newroloġiċi*

Fid-database globali tas-sigurtà (n=196), ir-reazzjoni newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' Grad 3 li kienet osservata f'ħames (3%) pazjenti u kienet tinkludi sturdament (żewġ pazjenti, 1%), parasteżija (żewġ pazjenti, 1%), u disturb fil-mixja (pazjent wiehed, <1%). L-inċidenza globali kienet ta' 26% għal sturdament, 8% għall-parasteżija u 4% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni fid-doża kienu jinkludu sturdament (2%), parasteżija (1%), u disturb fil-mixja (<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 jehtiegu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-doża b' doża u/jew skeda mnaqqa (ara sezzjoni 4.4).

### *Židiet fil-livelli ta' transaminase*

Fid-database globali tas-sigurtà (n=196), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet żieda fl-ALT ta' Grad 4 f'2 pazjenti (1%) u żieda fl-AST f'pazjent wiehed (<1%). Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3 f'4 (2%) u 2 (1%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' Grad 3 kienu temporanji, dehru fl-ewwel jew it-tieni xahar ta' trattament u rkupraw għal Grad 1 sa xhur 3-4. Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 2 kienu osservati f'10 (5%) u 8 (4%) tal-pazjenti, rispettivament, u židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 1 kienu osservati f'47 (24%) u 41 (21%) tal-pazjenti rispettivament.

Židiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet fid-doża seħħew f'10 (5%) pazjenti u 8 (4%) pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament b'mod permanenti minħabba židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3-4.

## Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Mill-196 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 73 (37%) pazjent kellhom età minn 28 jum sa 18-il sena. Minn dawn 73 pazjent, 40% kellhom età minn 28 jum sa < sentejn (n=29), 41% kellhom età minn sentejn sa < 12-il sena (n=30), u 19% kellhom età minn 12-il sena sa < 18-il sena (n=14). Il-profil tas-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena) kien konsistenti fit-tipi ta' reazzjonijiet avversi rrapportati ma' dawk osservati fil-popolazzjoni adulta. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità (ara t-Tabella 3) u għaddew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Ir-reazzjonijiet avversi ta' rimettar (38% kontra 15% fl-adulti), tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (16% kontra 11% fl-adulti), tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (27% kontra 7% fl-adulti), u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (12% kontra 4% fl-adulti) kienu aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti.

### *Anzjani*

Mill-196 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċewew VITRAKVI, 35 (18%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 10 (5%) pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjoni avversa disturb fil-mixi (11% kontra 5% fl-adulti kollha) kienet 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: **L01XE53**.

#### Mekkanizmu 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'  $IC_{50}$  bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħħet f' konċentrazzjonijiet ta' 100 darba oghla. 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, 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 ġodda li jirriżultaw huma espressi b' mod mhux normali u jmxexxu attività kostituttiva 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-kawżi 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 dozi 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 ġietx 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 4). 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

164 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 2019. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu 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, 24 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"). Il-pazjenti kollha 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 mill-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati f'166 pazjent, *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) użata f'9 pazjenti, ibridizzazzjoni ta' fluorescense *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) użata fi 12-il pazjent, u Nanostring f'pazjent wieħed kif imwettqa b'mod regolari f'laboratorji ċċertifikati.

**Tabella 4: 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</b> "NAVIGATE" 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)	Tirojde (n=23) <sup>b</sup> Glandola tal-bżieq (n=18) Sarkoma tat-tessut artab (n=16) NSCLC (n=11) <sup>b, c</sup> Tal-musrana l-kbira u r-rektum (n=8) Primarju tas-CNS (n=7) Melanoma (n=6) Sider, ma jnixxix (n=3) Sider, inixxi (n=2) GIST (n=2) <sup>a</sup> Tal-kanal tal-bili (n=2) Frixa (n=2) SCLC (n=1) <sup>b, d</sup> Musrana l-għamja (n=1) Sarkoma tal-għadam (n=1) Tal-fwied <sup>e</sup> (n=1) Prostata (n=1)	105
<p><b>Studju 3</b> "SCOUT" 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=32) Sarkoma tat-tessut artab (n=18) Primarju tas-CNS (n=17) Sarkoma tal-għadam (n=1) Nefroma mesoblastika kongenitali (n=1) Melanoma (n=1)	70
Numru totali ta' pazjenti (n)*			188

\* jikkonsisti minn 164 pazjent b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inklużi astrocītoma, glijblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mhallta u tumur newro-ektodermali primitiv) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont I-investigatur

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

<sup>b</sup> metastasi fil-mohħ osservat f'6 pazjenti b'NSCLC, 4 b'tat-tirojde, 2 b'melanoma, 1 b'SCLC, u pazjent wieħed b'tas-sider (li ma jnixxix)

<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-164 pazjent miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 42 sena (firxa 0.1-84 sena); 34% b'età ta' < 18-il sena, u 66% b'età ta' ≥ 18 -il sena; 77% bojod u 49% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (86%), 2 (12%), jew 3 (2%). Erbgħa u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjoterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 77% kienu rċewew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wieħed ta' trattament sistemiku minn qabel. Tnejn u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċewew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn daww il-164 pazjent it-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrappreżentati kienu sarkoma tat-tessut artab (22%), fibrosarkoma infantili (20%), kanċer tat-tirojde (16%), tumur tal-glandola tal-bżieq (13%), u kanċer tal-pulmun (8%).

Karatteristiċi fil-linja bażi għall-24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 8 snin (firxa 1.3-79 sena); 20 pazjent ta' <18-il sena, u 4 pazjenti ta' ≥ 18-il sena, u 19-il pazjent abjad u 11-il pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (22 pazjent), jew 2 (pazjent wieħed). Il-pazjenti kollha kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjoterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wieħed 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=164) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=24) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=188), huma ppreżentati fit-Tabella 5 u t-Tabella 6.

**Tabella 5: 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=164) <sup>a</sup>	Analiżi f'tumuri solidi inklużi tumuri primarji tas-CNS (n=188) <sup>a, b</sup>
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Rispons sħiħ (CR)	19% (31)	18% (33)
Rispons patoloġiku sħiħ <sup>c</sup>	5% (8)	4% (8)
Rispons parzjali (PR)	49% (80)	44% (83) <sup>d</sup>
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.92, 14.55]	1.84 [0.92, 14.55]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa] % b'tul ta' ≥ 12-il xahar % b'tul ta' ≥ 24 xahar	NR [0.0+, 50.6+] 76% 67%	NR [0.0+, 50.6+] 74% 65%

NR: ma ntlahaqx

+ 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 (164 pazjent).

<sup>b</sup> Valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (24 pazjent).

<sup>c</sup> CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħhija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-ahjar rispons ta'

qabel il-kirurgija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurgija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

<sup>d</sup> 1% addizzjonali (2 pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS) kellhom risponsi parzjali, li kienu qed jistennew konferma.

**Tabella 6: Rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumur**

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=188)	ORR		DOR		
		%	CI ta' 95%	xhur		Firxa (xhur)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkoma tat-tessut artab <sup>a</sup>	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0.0+, 50.6+
Fibrosarkoma infantili <sup>a</sup>	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1.6+, 28.6+
Tirojde <sup>a</sup>	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3.7+, 32.9
Primarju tas-CNS <sup>b</sup>	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1.7+, 10.1+
Glandola tal-bżieq <sup>a</sup>	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1.9+, 44.7+
Pulmun <sup>a</sup>	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3.7, 36.8+
Musrana l-kbira <sup>a</sup>	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5.4+, 20.7+
Melanoma <sup>a</sup>	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
Sider <sup>a, c</sup>	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5.6+, 9.2+
Tumur tal-istroma gastro-intestinali <sup>a</sup>	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
Sarkoma tal-ghadam <sup>a</sup>	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
Kolangjokarsinoma <sup>a</sup>	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Frixa <sup>a</sup>	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Nefroma mesoblastika kongenitali <sup>a</sup>	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20.8+
Kanċer primarju mhux magħruf	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
Musrana l-ghamja <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA	NA
Tal-fwied	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: tul ta' żmien tar-rispons

NA: mhux applikabbli minhabba numri żgħar jew nuqqas ta' rispons

NE: ma jistax jiġi evalwat

NR: ma ntlahaqx

PD: marda progressiva

SD: marda stabbli

+ jindika rispons kontinwu

<sup>a</sup> valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1

<sup>b</sup> pazjenti b'tumur primarju tas-CNS ġew evalwati skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1

<sup>c</sup> bi 3 pazjenti li kellhom kanċer tas-sider li ma jnixxix (1 b'rispons komplut, 1 b'rispons parzjali u iehor b'marda progressiva) u 2 pazjenti li kellhom kanċer tas-sider li jnixxi (1 b'rispons parzjali u iehor b'marda stabbli).

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=109), l-ORR kienet ta' 63%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=55), l-ORR kienet ta' 91%.

F'165 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-ttrattament b'larotrectinib, l-ORR f'79 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku iehor flimkien ma' fużjoni tal-gene *NTRK* kienet ta' 58%, u f'86 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku iehor l-ORR kienet ta' 74%.

## Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 164 pazjent u ma inkludix tumuri primarji tas-CNS. Iż-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 14.7 xhur (firxa: 0.10 sa 51.6 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* f'Lulju 2019. Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar u 21% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, b'segwitu kontinwu fil-ħin tal-analiżi.

Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons ma kienx intlaħaq, madwar 76% [CI ta' 95%: 67, 85] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, u 67% [CI ta' 95%: 55, 78] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar. Disgħin fil-mija (90%) [CI ta' 95%: 85, 95] tal-pazjenti ttrattati kienu hajjin sena wara l-bidu tat-terapija u 82% [CI ta' 95%: 75, 90] wara sentejn bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 33.4 xhur fil-ħin tal-analiżi, b'rata ta' sovravivenza mingħajr progressjoni ta' 66% [CI ta' 95%: 58, 74] wara sena u ta' 58% [CI ta' 95%: 48,67] wara sentejn.

Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 68%.

## Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, mill-24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'5 pazjenti (21%) bi 2 mill-24 pazjent (8%) jirrispondu b'mod komplut u 3 pazjenti (12.5%) jirrispondu b'mod parzjali. F'żewġ pazjenti addizzjonali (8%) kien osservat rispons parzjali li għadu mhux ikkonfermat. 15-il pazjent (63%) iehor kellhom marda stabbli. Żewġ pazjenti (8%) kellhom marda progressiva. Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.2 sa 21.4 xhur u kien għadu għaddej fi 15 mill-24 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 wahda 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% oghla 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'hafna xaħam u b'hafna 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-demem 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 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 bhala 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*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni l-esponent ( $C_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn xaħar sa <3 xhur) bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID kien 3 darbiet oghla minn dak fl-adulti (età ta' ≥18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID. Bid-doża rakkomandata, is- $C_{max}$  f'pazjenti pedjatriċi (≥3 xhur sa <12-il sena) kienet oghla milli fl-adulti, iżda l-

AUC kienet simili għal dik fl-adulti. Għal pazjenti pedjatriċi b'età ta' aktar minn 12-il sena, id-doża rakkomandata x'aktarx tagħti  $C_{max}$  u AUC simili għal dawk osservati fl-adulti. *Data* li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa <6 snin) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=33).

#### *Anzjani*

Hemm *data* limitata fl-anzjani. *Data* PK hija disponibbli biss f'zewg 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' dawk b'funzjoni normali tal-fwied.  $C_{max}$  ġiet 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 jeħtieġu 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 ġiet osservata żieda fis- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.25 u 1.46 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawk 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-esponiment sistemiku għal larotrectinib.

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

#### Tossiċità sistemika

It-tossiċità sistemika ġiet 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, ġiet 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' organoġenisi 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-żewg 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-ispermatoġenisi fil-firien.

Fi studju ta' xahar b' dozi ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, zieda fl-incidenza ta' nuqqas ta' sahna u tnaqqis fil-piż tal-utru b' atrofiġa 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 frieh minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalià 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-zieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieh irġiel u nisa qabel il-ftim, b' zieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment filwaqt li zieda 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-riġlejn ta' wara u, probabbilment, zieda fl-gheluq 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 mutageniku 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 hazin 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' mgieba 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 zied it-tnixxija u l-aċidità tal-istonku.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatina

Titanium dioxide (E 171)

#### Linka għall-istampar

Shellac

Indigo carmine aluminium lake (E 132)

Titanium dioxide (E 171)

Propylene glycol (E 1520)

Dimeticone

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn.

### **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 tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-tfal, b'saff tal-polyethylene (PE) issiġillat 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:

## **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 sulfat ekwivalenti għal 20 mg ta' larotrectinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

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 orangjo.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bhala monoterapija huwa indikat għat-ttrattament 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-ttrattament 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-ttrattament 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. Pazjenti b'żidiet ta' Grad 2 fl-ALT u/jew fl-AST, għandhom jiġu segwiti b'serje ta' evalwazzjonijiet tal-laboratorju kull ġimgħa sa ġimagħtejn wara l-osservazzjoni ta' tossiċità ta' Grad 2 sakemm jgħaddu biex jiġi stabbilit jekk hemmx bżonn ta' interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża.

Għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4:

- 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 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.

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

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

Jekk ikun mehtieġ 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 jithallat ma' trab tal-ikel. Jekk jiġi mħallat 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' tittieħed mal-ikel jew mingħajr ikel iżda m'għandhiex tittieħed 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 tibdil ġenetiku konkomitanti (ara sezzjoni 5.1). Għal dawn ir-raġunijiet, VITRAKVI għandu jintuża biss jekk m'hemmx għażliet ta' trattament li għalihom ġie 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 seħħ 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).

### Żidiet fil-livelli ta' transaminase

Żieda fl-ALT u l-AST kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST sehhew fl-ewwel 3 xhur ta' trattament. Il-funzjoni tal-fwied inkluz valutazzjonijiet ta' ALT u AST għandha tiġi ssorveljata qabel l-ewwel doża u kull xahar għall-ewwel 3 xhur ta' trattament, imbagħad perjodikament matul it-trattament, b'testijiet aktar frekwenti f'pazjenti li jżviluppaw żidiet fil-livelli ta' transaminase. Waqqaf VITRAKVI b'mod temporanju jew permanenti abbażi tas-severità. Jekk jitwaqqaf b'mod temporanju, id-doża ta' VITRAKVI għandha tiġi modifikata meta jinbeda mill-ġdid (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 jinghataw 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 whud 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 ereditarja 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 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<sub>max</sub> 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 rifampin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is-C<sub>max</sub> 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-ghoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, 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-ghoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darbtejn 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) żied 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, 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-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 jgħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża hsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu jgħorġu 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.

Irgiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom siehba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jinghataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħhar doża.

### Tqala

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

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

Bhala 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 jinghataw 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 (32%), għeja (30%), stitikezza (29%), żieda fl-AST (27%), sturdament (26%), rimettar (23%), anemija (23%), u dardir (22%).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (1%), żieda fl-ALT (1%), u żieda fl-AST ( $< 1\%$ ). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija, żieda fil-piż tal-ġisem, għeja, sturdament, parasteżija, dgħufija fil-muskoli, dardir, uġigh fil-muskoli, disturb fil-mixja, rimettar u tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti. Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 kollha rrapportati seħħew f'anqas minn 5% tal-pazjenti, bl-eċċezzjoni ta' anemija (8%).

Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minhabba reazzjonijiet avversi li ħarġu mat-trattament, irrappurtati mill-attribuzzjoni seħħ f'5% tal-pazjenti (każ wieħed kull wieħed għal żieda fl-ALT, żieda fl-AST, adenokarcinoma fil-passaġġ tal-bila, disturb fil-mixja, perforazzjoni intestinali, suffejra, progressjoni ta' neoplażma malinna, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, ostruzzjoni tal-musrana ż-żgħira, kompressjoni tan-nerv li jgħaddi mis-sinla tad-dahar, u infezzjoni virali). 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 f'196 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'wahda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejnin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT"). Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 37.5 snin (firxa: 0.1, 84) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=196) kien ta' 9.3 xhur (firxa: 0.10, 51.6).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rappurtati f' pazjenti (n=196) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 2 u t-Tabella 3.

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-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

**Tabella 2: 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=196)**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Gradi kollha</b>	<b>Gradi 3 u 4</b>
<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		Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) <sup>a</sup>
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixi Parasteżija	Sturdament Parasteżija
	Mhux komuni		Disturb fil-mixja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni hafna	Dardir Stitikezza Rimettar	
	Komuni	Disturb fit-togħma <sup>b</sup>	
	Mhux komuni		Dardir Rimettar
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Ugħigh fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	Ugħigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	Komuni hafna	Gheja	
	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)

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

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

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=73); Gradi kollha**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=29) <sup>a</sup>	Tfal (n=30) <sup>b</sup>	Adolexxenti (n=14) <sup>c</sup>	Pazjenti pedjatriċi (n=73)
<b>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni ħafna	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' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni		Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar	Dardir Stitikezza Rimettar	Dardir Rimettar	Dardir Stitikezza Rimettar
	Komuni		Disturb fit-toġhma	Stitikezza	Disturb fit-toġhma
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni		Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli	Ugigh fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</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-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem
	Komuni		Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	

<sup>a</sup> Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrapportati żewġ reazzjonijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija) ta' Grad 4. Ir-reazzjonijiet ta' Grad 3 kienu jinkludu seba' każijiet ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtrogenija), tliet każijiet ta' Anemija, tliet każijiet ta' Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u każ kull wiehed ta' żieda fl-ALT u Rimettar.

<sup>b</sup> Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' Grad 4. Kien hemm rapport ta' 3 każijiet ta' Grad 3 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtrogenija), u każ kull wiehed ta' Parasteżija u Wgigh fil-muskoli.

<sup>c</sup> Adolexxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' Grad 3 u 4.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet newroloġiċi*

Fid-database globali tas-sigurtà (n=196), ir-reazzjoni newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' Grad 3 li kienet osservata f'ħames (3%) pazjenti u kienet tinkludi sturdament (żewġ pazjenti, 1%), parasteżija (żewġ pazjenti, 1%), u disturb fil-mixja (pazjent wiehed, <1%). L-inciżenza globali kienet ta' 26% għal sturdament, 8% għall-parasteżija u 4% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni fid-doża kienu jinkludu sturdament (2%), parasteżija (1%), u disturb fil-mixja (<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-doża b'doża u/jew skeda mnaqqa (ara sezzjoni 4.4).

### *Židiet fil-livelli ta' transaminase*

Fid-database globali tas-sigurtà (n=196), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet żieda fl-ALT ta' Grad 4 f'2 pazjenti (1%) u żieda fl-AST f'pazjent wiehed (<1%). Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3 f'4 (2%) u 2 (1%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' Grad 3 kienu temporanji, deheru fl-ewwel jew it-tieni xahar ta' trattament u rkupraw għal Grad 1 sa xhur 3-4. Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 2 kienu osservati f'10 (5%) u 8 (4%) tal-pazjenti, rispettivament, u židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 1 kienu osservati f'47 (24%) u 41 (21%) tal-pazjenti rispettivament.

Židiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet fid-doża seħħew f'10 (5%) pazjenti u 8 (4%) pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament b'mod permanenti minħabba židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3-4.

## Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti pedjatriċi*

Mill-196 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 73 (37%) pazjent kellhom età minn 28 jum sa 18-il sena. Minn dawn 73 pazjent, 40% kellhom età minn 28 jum sa < sentejn (n=29), 41% kellhom età minn sentejn sa < 12-il sena (n=30), u 19% kellhom età minn 12-il sena sa < 18-il sena (n=14). Il-profil tas-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena) kien konsistenti fit-tipi ta' reazzjonijiet avversi rrapportati ma' dawk osservati fil-popolazzjoni adulta. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità (ara t-Tabella 3) u għaddew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Ir-reazzjonijiet avversi ta' rimettar (38% kontra 15% fl-adulti), tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (16% kontra 11% fl-adulti), tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (27% kontra 7% fl-adulti), u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (12% kontra 4% fl-adulti) kienu aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti.

### *Anzjani*

Mill-196 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 35 (18%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 10 (5%) pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjoni avversa disturb fil-mixi (11% kontra 5% fl-adulti kollha) kienet 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: **L01XE53**.

#### Mekkanizmu 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 oghla. 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, 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 ġodda li jirriżultaw huma espressi b'mod mhux normali u jmexxu attività kostituttiva 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-kawżi 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 taħt (ara effikaċja klinika).

#### Effett farmakodinamiku

##### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu dozi 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>, 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 ġietx 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 4). 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

164 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 rċiew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2019. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċewew 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 kirurgija 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, 24 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"). Il-pazjenti kollha b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurgija, 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 mill-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati f'166 pazjent, *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) użata f'9 pazjenti, ibridizzazzjoni ta' fluorescense *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) użata fi 12-il pazjent, u Nanostring f'pazjent wieħed kif imwettqa b'mod regolari f'laboratorji ċċertifikati.



**Tabella 4: Studji kliniċi li jikkontribwixxu għall-analiżi tal-effikaċja f'tumuri solidi u primarji tas-CNS**

<b>Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti</b>	<b>Doża u formulazzjoni</b>	<b>Tipi ta' tumuri inklużi fl-analiżi tal-effikaċja</b>	<b>n</b>
<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>	<p>Doži sa 200 mg darba jew darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)</p>	<p>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)</p>	<p>13</p>
<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>	<p>100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)</p>	<p>Tirojde (n=23)<sup>b</sup> Glandola tal-bżieq (n=18) Sarkoma tat-tessut artab (n=16) NSCLC (n=11)<sup>b,c</sup> Tal-musrana l-kbira u r-rektum (n=8) Primarju tas-CNS (n=7) Melanoma (n=6) Sider, ma jnixxix (n=3) Sider, inixxi (n=2) GIST (n=2)<sup>a</sup> Tal-kanal tal-bili (n=2) Frixa (n=2) SCLC (n=1)<sup>b,d</sup> Musrana l-għamja (n=1) Sarkoma tal-għadam (n=1) Tal-fwied<sup>e</sup> (n=1) Prostata (n=1)</p>	<p>105</p>
<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>	<p>Doži sa 100 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)</p>	<p>Fibrosarkoma infantili (n=32) Sarkoma tat-tessut artab (n=18) Primarju tas-CNS (n=17) Sarkoma tal-għadam (n=1) Nefroma mesoblastika kongenitali (n=1) Melanoma (n=1)</p>	<p>70</p>
<p>Numru totali ta' pazjenti (n)*</p>			<p>188</p>

\* jikkonsisti minn 164 pazjent b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inklużi astrocītoma, glijblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mhallta u tumur newro-ektodermali primitiv) 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 osservat f'6 pazjenti b'NSCLC, 4 b'tat-tirojde, 2 b'melanoma, 1 b'SCLC, u pazjent wieħed b'tas-sider (li ma jnixxix)

<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-164 pazjent miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 42 sena (firxa 0.1-84 sena); 34% b'età ta' < 18-il sena, u 66% b'età ta' ≥ 18 -il sena; 77% bojod u 49% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (86%), 2 (12%), jew 3 (2%). Erbgħa u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjoterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 77% kienu rċewew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wieħed ta' trattament sistemiku minn qabel. Tnejn u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċewew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk il-164 pazjent it-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrappreżentati kienu sarkoma tat-tessut artab (22%), fibrosarkoma infantili (20%), kanċer tat-tirojde (16%), tumur tal-glandola tal-bżieq (13%), u kanċer tal-pulmun (8%).

Karatteristiċi fil-linja bażi għall-24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 8 snin (firxa 1.3-79 sena); 20 pazjent ta' <18-il sena, u 4 pazjenti ta' ≥ 18-il sena, u 19-il pazjent abjad u 11-il pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (22 pazjent), jew 2 (pazjent wieħed). Il-pazjenti kollha kienu rċewew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjoterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wieħed 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=164) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=24) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=188), huma ppreżentati fit-Tabella 5 u t-Tabella 6.

**Tabella 5: 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=164) <sup>a</sup>	Analiżi f'tumuri solidi inklużi tumuri primarji tas-CNS (n=188) <sup>a, b</sup>
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	73% (119) [65, 79]	66% (124) [59, 73]
Rispons sħiħ (CR)	19% (31)	18% (33)
Rispons patoloġiku sħiħ <sup>c</sup>	5% (8)	4% (8)
Rispons parzjali (PR)	49% (80)	44% (83) <sup>d</sup>
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.92, 14.55]	1.84 [0.92, 14.55]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa] % b'tul ta' ≥ 12-il xahar % b'tul ta' ≥ 24 xahar	NR [0.0+, 50.6+] 76% 67%	NR [0.0+, 50.6+] 74% 65%

NR: ma ntlahaqx

+ 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 (164 pazjent).

<sup>b</sup> Valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (24 pazjent).

<sup>c</sup> CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħhija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-ahjar rispons ta'

qabel il-kirurgija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurgija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

<sup>d</sup> 1% addizzjonali (2 pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS) kellhom risponsi parzjali, li kienu qed jistennew konferma.

**Tabella 6: Rata ta' rispons globali u t-tul tar-rispons skont it-tip ta' tumor**

Tipi ta' Tumor	Pazjenti (n=188)	ORR		DOR		Firxa (xhur)
		%	CI ta' 95%	xhur		
				≥ 12	≥ 24	
Sarkoma tat-tessut artab <sup>a</sup>	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0.0+, 50.6+
Fibrosarkoma infantili <sup>a</sup>	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1.6+, 28.6+
Tirojde <sup>a</sup>	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3.7+, 32.9
Primarju tas-CNS <sup>b</sup>	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1.7+, 10.1+
Glandola tal-bzieq <sup>a</sup>	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1.9+, 44.7+
Pulmun <sup>a</sup>	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3.7, 36.8+
Musrana l-kbira <sup>a</sup>	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5.4+, 20.7+
Melanoma <sup>a</sup>	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
Sider <sup>a, c</sup>	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5.6+, 9.2+
Tumor tal-istroma gastro-intestinali <sup>a</sup>	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
Sarkoma tal-ghadam <sup>a</sup>	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
Kolangjokarsinoma <sup>a</sup>	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
Frixa <sup>a</sup>	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
Nefroma mesoblastika kongenitali <sup>a</sup>	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20.8+
Kanċer primarju mhux magħruf	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
Musrana l-ghamja <sup>a</sup>	1	SD	NA	NA	NA	NA
Tal-fwied	1	NE	NA	NA	NA	NA
Prostata	1	PD	NA	NA	NA	NA

DOR: tul ta' żmien tar-rispons

NA: mhux applikabbli minhabba numri żgħir jew nuqqas ta' rispons

NE: ma jistax jiġi evalwat

NR: ma ntlahaqx

PD: marda progressiva

SD: marda stabbli

+ jindika rispons kontinwu

<sup>a</sup> valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1

<sup>b</sup> pazjenti b'tumor primarju tas-CNS ġew evalwati skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1

<sup>c</sup> bi 3 pazjenti li kellhom kanċer tas-sider li ma jnixxi (1 b'rispons komplut, 1 b'rispons parzjali u iehor b'marda progressiva) u 2 pazjenti li kellhom kanċer tas-sider li jnixxi (1 b'rispons parzjali u iehor b'marda stabbli).

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' tumor. L-ORR fil-popolazzjoni totali tista' ma tirriflettix ir-rispons mistenni f'tip ta' tumor speċifiku.

Fis-sottopopolazzjoni adulta (n=109), l-ORR kienet ta' 63%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=55), l-ORR kienet ta' 91%.

F'165 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-ttrattament b'larotrectinib, l-ORR f'79 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku iehor flimkien ma' fużjoni tal-gene *NTRK* kienet ta' 58%, u f'86 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku iehor l-ORR kienet ta' 74%.

## Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 164 pazjent u ma inkludix tumuri primarji tas-CNS. Iż-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 14.7 xhur (firxa: 0.10 sa 51.6 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* f'Lulju 2019. Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar u 21% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, b'segwitu kontinwu fil-ħin tal-analiżi.

Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons ma kienx intlaħaq, madwar 76% [CI ta' 95%: 67, 85] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, u 67% [CI ta' 95%: 55, 78] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar. Disgħin fil-mija (90%) [CI ta' 95%: 85, 95] tal-pazjenti ttrattati kienu hajjin sena wara l-bidu tat-terapija u 82% [CI ta' 95%: 75, 90] wara sentejn bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 33.4 xhur fil-ħin tal-analiżi, b'rata ta' sovravivenza mingħajr progressjoni ta' 66% [CI ta' 95%: 58, 74] wara sena u ta' 58% [CI ta' 95%: 48,67] wara sentejn.

Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 68%.

## Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, mill-24 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'5 pazjenti (21%) bi 2 mill-24 pazjent (8%) jirrispondu b'mod komplut u 3 pazjenti (12.5%) jirrispondu b'mod parzjali. F'żewġ pazjenti addizzjonali (8%) kien osservat rispons parzjali li għadu mhux ikkonfermat. 15-il pazjent (63%) iehor kellhom marda stabbli. Żewġ pazjenti (8%) kellhom marda progressiva. Fiz-żmien meta waqfet tingabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.2 sa 21.4 xhur u kien għadu għaddej fi 15 mill-24 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 wahda 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% oghla 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'hafna xaħam u b'hafna 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-demem 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 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 bhala 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-esponent ( $C_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn xaħar sa <3 xhur) bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m<sup>2</sup> b'massimu ta' 100 mg BID kien 3 darbiet oghla minn dak fl-adulti (età ta' ≥18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID. Bid-doża rakkomandata, is- $C_{max}$  f'pazjenti pedjatriċi (≥3 xhur sa <12-il sena) kienet oghla milli fl-adulti, iżda l-

AUC kienet simili għal dik fl-adulti. Għal pazjenti pedjatriċi b'età ta' aktar minn 12-il sena, id-doża rakkomandata x'aktarx tagħti  $C_{max}$  u AUC simili għal dawk osservati fl-adulti. *Data* li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa <6 snin) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=33).

#### *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' dawk b'funzjoni normali tal-fwied.  $C_{max}$  ġiet 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 jeħtieġu 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 ġiet osservata żieda fis- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-inf</sub> ta' larotrectinib ta' 1.25 u 1.46 darbiet aktar rispettivament meta mqabbel ma' dawk 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-esponiment sistemiku għal larotrectinib.

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

#### Tossiċità sistemika

It-tossiċità sistemika ġiet 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, ġiet 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' organoġenisi 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-ispermatoġenisi fil-firien.

Fi studju ta' xahar b' dozi ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, zieda fl-incidenza ta' nuqqas ta' sahna u tnaqqis fil-piż tal-utru b' atrofiġa 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 frieh 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-zieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieh irġiel u nisa qabel il-ftim, b' zieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment filwaqt li zieda 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-riġlejn ta' wara u, probabbilment, zieda fl-għeluq tal-kappell tal-għajn) 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 mutageniku 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 hazin 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' mgieba 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 zied it-tnixxija u l-aċidità tal-istonku.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Ilma ppurifikat  
Sucrose  
Hydroxypropylbetadex  
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 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn.

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba: 30 ġurnata.  
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-ħġieg ambra (tip III) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jinfetaħx mit-ftal 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.
- Daħħal l-addattatur tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun u kun ċert li huwa mwahħal sewwa.
- Aqbad is-siringa orali u kun ċert li l-plaġer ikun magħfus kollu. Poġġi 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 dderriegi l-likwidu lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn biex ikun possibbli li wiehed 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 tubu 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 7.
- 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 7: 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-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:

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

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija 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 SPECIFIKU 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 bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiżiti 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-tqegħid 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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

## **E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja indipendenti mill-istologija 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).	30 ta' Ġunju 2024
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 konoxxittiva, 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
Sabiex tiġi kkonfermata aktar id-doża xierqa rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi, il-MAH għandu jissottometti mudell pop PK aġġornat ibbażat fuq teħid ta' kampjuni PK addizzjonali f'pazjenti b'età minn xahar sa 6 snin mill-istudju LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 ta' Settembru 2021

**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 jintlahaqx 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 inkluż.

**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 jintlahaqx 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. 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**

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 żmien 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**

## **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 tahzen 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 jaħdem 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 jaħdem 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 fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm qabel u matul it-trattament biex jiçčekkja l-livell ta' ALT u AST u jiçčekkja 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 minhabba 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 uġiġh 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 uġiġh 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-demm
- medicina msejha warfarin li tipprevjeni emboli tad-demm
- 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), kellek 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 minhabba 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 jigris 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 wiehed 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 nervuża**.

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 wiehed 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 (newtopenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- stitikezza
- uġiġh fil-muskoli (majalġja)
- thossok għajjen (gheja)
- zieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demem
- zieda fil-piż.

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

- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- zieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demem (komuni hafna fit-tfal).

#### 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.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-kapsuli għandhom xi ħsara li tidher.
- 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 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
- Indigo carmine aluminium lake (E 132)
- Titanium dioxide (E 171)
- Propylene glycol (E 1520)
- Dimeticone

### **Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-flixxun**

- 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 "LARO 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 "LARO 100 mg" fuq il-parti prinċipali tal-kapsula

Kull kartuna fiha flixxun wieħed tal-plastik li ma jinfetaħx mit-tfal li fiha 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 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar 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 tagħgħorna 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 tieħu 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 fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel u matul it-trattament biex jiċċekkja l-livell ta' ALT u AST u jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek.

### Medicini oħra u VITRAKVI

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu 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 tieħu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- medicini 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
- medicini msejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- medicina msejħa nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- medicini 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
- medicini 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
- medicini 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
- medicini 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' medicini msejħa 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), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### Meta tieħu VITRAKVI ma' ikel u xorb

M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieħu 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 tieħu 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, uzu 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 allergici (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-flixxkun (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-flixxkun u dawru lejn ix-xellug biex tiftaħ il-flixxkun.
  - Poġġi l-addattatur tal-flixxkun fl-għonq tal-flixxkun u kun ċert li huwa mwahħal sew.
  - Imbotta l-planger kompletament fis-siringa u mbagħad poġġi s-siringa fil-fetha tal-addattatur. Dawwar il-flixxkun 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.
  - Iqbed il-planger 'l isfel sal-marka ugwali għad-doża f' mL preskritta mit-tabib tiegħek.
  - Dawwar il-flixxkun 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-għatu fuq il-flixxkun u għalaq il-flixxkun sewwa - ħalli l-addattatur fil-flixxkun.

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-ħin 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 ipreskriviha 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 tħoss qalbek tħabbat, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli ħomor 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
- stitikezza
- uġiġħ fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjien (għeja)
- zieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demem
- zieda fil-piż.

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

- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- zieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demem (komuni hafna fit-tfal).

### **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-flixxun 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-flixxun jinfetaħ, trid tuża l-medicina tiegħek fi żmien 30 ġurnata wara li jinfetaħ.
- Tihux il-medicina jekk il-flixxun jew l-għatu tal-flixxun jidher li għandhom xi ħsara jew 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 sulfate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Ilma ppurifikat
- Sucrose
- Hydroxypropylbetadex
- 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 wieħed 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 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar 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 tagħgħorna 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>.