ANNESS 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 jirrappurtaw 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. GĦAMLA 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

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

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-ġene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* (*NTRK*):
- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija

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

Popolazzjoni pedjatrika
Id-dożaġġ f'pazjenti 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^2 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 dożi fl-istess ħin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

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

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjieb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-fwied
Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif (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 wieħed flok l-ieħor.

Il-pazjent għandu jingħata parir biex jibla' l-kapsula sħiħa 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 wieħed 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).

Epatotossiċità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi żieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST seħħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN.
F'pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).
Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

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

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

Effetti ta' sustanzi oħra fuq larotrectinib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib
Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejpfrut) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib
L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma'rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi oħra

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) żied is-C_{max} u l-AUC ta' midazolam orali b'1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuġġerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjef ta' CYP3A.
Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f'pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa f'pazjenti li jkunu qed jieħdu VITRAKVI, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-substrati ta' CYP3A minħabba reazzjonijiet avversi.

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-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 dgħajjef 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 treddigħ

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

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'VITRAKVI.
Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.
Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f'nisa tqal.
Studji f'annimali ma jurux effetti 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.

Treddigħ

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-treddigħ 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 dożi ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni (≥ 20%) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (36%), żieda fl-AST (33%), rimettar (30%), anemija (28%), stitikezza (28%), dijarea (27%), dardir (24%), għeja (23%), u sturdament (20%).
Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT (1%), żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (kull waħda f'< 1%). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (6%), dijarea (4%), disturb fil-mixja u rimettar (kull wieħed f'1%), u għeja, sturdament, parasteżija, dardir, uġigħ fil-muskoli, u stitikezza (kull wieħed f'< 1%).
Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minħabba reazzjonijiet avversi li ħarġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet kull wieħed ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, żieda fl-ALT, u żieda fl-AST, każ 1 kull wieħed ta' disturb fil-mixja, u dgħufija fil-muskoli). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 361 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejjin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=361) kien ta' 16.2 xhur (firxa: 0.1, 89.1).
Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti (n=361) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).
F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=361) u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija)[a] Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)[a]
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Tromboċitopenija)[a, b]

Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixja' Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-togħma[c]	Dijarea Rimettar
	Mhux komuni		Dardir Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied[d]	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Uġigħ fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli[a, b]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	
	Mhux komuni		Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)[a] Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)[a] Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm[a, b]

[a] kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' grad 4
[b] kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn < 1%
[c] L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti "disgewżja" u "disturb fit-togħma"
[d] tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥ 3x ULN u bilirubina ≥2x ULN

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=135); gradi kollha

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=43)[a]	Tfal (n=67)[b]	Adolexxenti (n=25)[c]	Pazjenti pedjatriċi (n=135)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-togħma		Disturb fit-togħma
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna		Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	Għeja	Għeja	Għeja
Investigazzjoni-jiet	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-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm)	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

[a] Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrappurtati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija) u 2 każijiet ta' żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 11-il każ ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' żieda fl-ALT, 3 każijiet kull wieħed ta' Anemija, Dijarea u Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wieħed ta' żieda fl-Alkaline phosphatase fid-demm, u Rimettar u każ wieħed ta' żieda fl-AST.

[b] Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wieħed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 9 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), 2 każijiet kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Anemija, Dijarea, u Rimettar u każ kull wieħed ta' żieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Parasteżija u Wġigħ fil-muskoli.

[c] Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rrappurtati f'każ wieħed kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Żieda fl-AST, Għeja, Disturb fil-Mixja, u Dgħufija fil-muskoli.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet newroloġiċi
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-inċidenza globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (1%), disturb fil-mixja (<1%), u parasteżija (< 1%). Pazjent wieħed waqqaf it-trattament għalkollox minħabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha ħlief wieħed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

Epatotossiċità
F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet żieda fl-ALT ta' grad 4 f'7 pazjenti (2%) u żieda fl-AST f'4 pazjenti (1%). Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 f'26 (7%) u 22 (6%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, dehru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'37 (10%) u 33 (9%) tal-pazjenti, rispettivament, u żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'173 (48%) u 177 (49%) tal-pazjenti rispettivament. Żidiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża seħħew f'25 (7%) tal-pazjenti u 21 (6%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Żewġ pazjenti waqqfu t-trattament b'mod permanenti b'pazjent wieħed minħabba żidiet fl-ALT ta' grad 3 u fl-AST ta' grad 3. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiet mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Mit-361 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 135 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4 ≥ 3 xhur sa < 6 xhur, n=17 ≥ 6 xhur sa < 12-il xahar, n=9 ≥ 12-il xahar sa < sentejn, n=30 ≥ sentejn sa < 6 snin, n=37 ≥ 6 snin sa < 12-il sena, n=25 ≥ 12-il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għaddew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità ġeneralment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rrappurtati f'77% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u f'47% tal-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur sa < 6 snin. Ġie rrappurtat li tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili wassal għal waqfien tal-mediċina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

Anzjani
Mit-361 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 69 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 22 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (30% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (36% kontra 28% fl-adulti kollha), dijarea (25% kontra 23% fl-adulti kollha), dgħjufija muskolari (13% kontra 11% fl-adulti kollha), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (12% kontra 6% fl-adulti kollha), disturb fil-mixi (9% kontra 5% fl-adulti kollha), u disturb fit-togħma (9% kontra 6% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attività ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1, NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC_{50} bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħħet f'konċentrazzjonijiet ta' 100 darba ogħla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostituttiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, 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 arranġament 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' reżistenza 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' reżistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'reżistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawżi molekulari ta' reżistenza 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).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofiżjoloġija kardijaka
F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu doži waħdiena li jvarjaw minn 100 mg sa 900 mg, VITRAKVI ma estendiex l-intervall QT għal xi punt klinikament rilevanti.
Id-doża ta' 200 mg tikkorrispondi mal-ogħla esponiment (C_{max}) simili għal dak osservat b'larotrectinib 100 mg BID fi stat fiss. Kien osservat tqassir ta' QTcF b'dożaġġ ta' VITRAKVI, b'effett massimu medju osservat bejn 3 u 24 siegħa wara C_{max}, bi tnaqqis ġeometriku medju fil-QTcF mil-linja bażi ta' -13.2 msec (firxa -10 sa -15.6 msec). Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma ġietx stabbilita.

Effikaċja klinika

Ħarsa ġenerali lejn l-istudji
L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). Żewġ studji għadhom għaddejjin.
Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha tħallew 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 364 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 rċivew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2024. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċevew 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, 60 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"). Sebgħa u ħamsin mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjuterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumur ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati fi 327 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence* in situ *hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.

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

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inkluži fl-analiżi tal-effikaċja	n
Studju 1 NCT02122913 • Studju ta' fażi 1, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-fażi ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene *NTRK* • Pazjenti adulti (≥ 18-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	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)[a] Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
Studju 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Studju "*basket*" dwar it-tumur, ta' fażi 2, multinazzjonali, *open label* • Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' ≥ 12-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	NSCLC (n=29)[b, c] Sarkoma tat-tessut artab (n=28) Tirojde (n=26)[b] Tal-musrana l-kbira (n=25) Glandola tal-bżieq (n=24) Primarju tas-CNS (n=19) Melanoma (n=10)[b] Sider, ma jnixxix (n=10)[b] Frixa (n=7) Sider, inixxi (n=5) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3)[a] Gastriku (n=3) Prostata (n=2) Musrana l-għamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-għadam, Ċervikali, tal-Fwied[e], tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smigħ[b], tal-Esofagu, SCLC[b,d], tar-Rektum, tat-Testikoli[b], tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wieħed)	210
Studju 3 "SCOUT" NCT02637687 • Studju ta' fażi 1/2, multinazzjonali, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Fażi 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment • Pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS	Doži sa 100 mg/m^2 darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=42)[b] Primarju tas-CNS (n=41) Nefroma mesoblastika konġenitali (n=2) Sarkoma tal-għadam (n=2) Sider inixxi, Ċervikali, Lipofibromatożi, Melanoma, Tirojde (n=1 kull wieħed)	141
Numru totali ta' pazjenti (n)*			364

* jikkonsisti minn 304 pazjenti b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inkluži astroċitoma, ganglijoglijoma, glijoblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali

mħallta, oligodendroglijoma, u tumur newro-ektodermali primittiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur
[a] GIST: tumur tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)
[b] metastasi fil-moħħ kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li ġejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC), tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigħ, sarkoma tat-tessut l-artab u tat-testikoli
[c] NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun
[d] SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun
[e] karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għat-304 pazjenti miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 44.5 snin (firxa 0-90 sena); 33% b'età ta' < 18-il sena, u 67% b'età ta' ≥ 18-il sena; 55% bojod u 47% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (88%), 2 (10%), jew 3 (2%). Wieħed u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċevew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wieħed ta' trattament sistemiku minn qabel. Tmienja u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċevew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk it-304 pazjenti t-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrappreżentati kienu sarkoma tat-tessut artab (24%), fibrosarkoma infantili (16%), kanċer tal-pulmun (11%), kanċer tat-tirojde (10%), tumur tal-glandola tal-bżieq (9%) u kanċer tal-musrana l-kbira (8%).
Karatteristiċi fil-linja bażi għas-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 9.1 sena (firxa 0-79 sena); 43 pazjent ta' < 18-il sena, u 17-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 39 pazjent abjad u 28 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (52 pazjent), jew 2 (5 pazjenti). Sebgħa u ħamsin pazjent (95%) kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wieħed riċevut.

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=304) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=60) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=364), huma ppreżentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

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

Parametru tal-effikaċja	**Analiżi f'tumuri solidi eskluži tumuri primarji tas-CNS (n=304)**[a]	**Analiżi f'tumuri solidi inklużi tumuri primarji tas-CNS (n=364)**[a, b]
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	65% (198) [59, 70]	60% (219) [55, 65]
Rispons sħiħ (CR)	22% (66)	20% (71)
Rispons patoloġiku sħiħ[c]	7% (20)	5% (20)
Rispons parzjali (PR)	37% (112)	35% (128)
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 49.87]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa] % b'tul ta' ≥ 12-il xahar % b'tul ta' ≥ 24 xahar % b'tul ta' ≥ 36 xahar % b'tul ta' ≥ 48 xahar	43.3 [0.0+, 84.7+] 80% 66% 57% 48%	43.3 [0.0+, 84.7+] 79% 65% 54% 47%

+ jindika li għadu għaddej
[a] Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (304 pazjenti).
[b] Evalwat bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (60 pazjent).
[c] CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħħija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-aħjar rispons ta'

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

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

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=364)	ORR[a]		DOR			
		%	CI ta' 95%	xhur			Firxa (xhur)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	72	68%	56%, 79%	80%	72%	60%	0.03+, 84.7+
Primarju tas-CNS	60	35%	23%, 48%	66%	50%	50%	2.8+, 70.9+
Fibrosarkoma infantili	49	94%	83%, 99%	83%	66%	60%	1.6+, 73.7+
Pulmun	32	69%	50%, 84%	75%	52%	45%	1.9+, 67.2+
Tirojde	31	65%	45%, 81%	85%	63%	47%	3.7, 83.9+
Glandola tal-bżieq	27	85%	66%, 96%	91%	86%	76%	2.7, 81.1+
Musrana l-kbira	25	48%	28%, 69%	83%	62%	31%	3.9, 56.3+
Sider	16						
Ma jnixxix[c]	10	30%	7%, 65%	67%	0%	0%	7.4, 15.3
Inixxi[b]	6	83%	36%, 100%	80%	80%	80%	11.1, 69.2+
Melanoma	11	45%	17%, 77%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	7	14%	0%, 58%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-għadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika konġenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	50%	32.9, 44.5
Ċervikali	2	50%	1%, 99%	100%	NR	NR	18.7+, 18.7+
Kanċer primarju mhux magħruf	2	100%	16%, 100%	0	0	0	5.6, 7.4
Kanal estern tas-smigħ	1	100%	3%, 100%	100%	100%	100%	45.1+, 45.1+
Lipofibromatożi	1	100%	3%, 100%	100%	NR	NR	17.7+, 17.7+

DOR: tul ta' żmien tar-rispons
NE: ma jistax jiġi evalwat
NR: ma ntlaħaqx
* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolanġjokarċinoma (n=4); tal-istonku (n=3); prostata (n=2); tal-appendiċi, tal-fwied, tal-musrana ż-żgħira, tal-esofagu, tar-rektum, tat-testikoli, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wieħed)
+ jindika rispons kontinwu
[a] evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1
[b] b'2 risponsi kompluti u 2 parzjali
[c] b'rispons 1 komplut u 2 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża inċertezza 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=222), l-ORR kienet ta' 51%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=142), l-ORR kienet ta' 74%.

F'257 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'120 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* kienet ta' 53%, u f'137 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 68%.

Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 304 pazjenti u ma inkludiex tumuri primarji tas-CNS. Iż-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 15.9 xhur (firxa: 0.1 sa 99.4 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tinġabar id-*data* f'Lulju 2024. Ħamsa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 37% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 28% kienu rċevew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar. Fil-ħin tal-analiżi s-segwitu kien kontinwu għal 27% tal-pazjenti.
Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 84.7+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 59, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 57% [CI ta' 95%: 49, 64] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Tlieta u tmenin fil-mija (83%) [CI ta' 95%: 79, 88] tal-pazjenti ttrattati kienu ħajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 73% [CI ta' 95%: 68, 78] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 68% [CI ta' 95%: 63, 74] wara tliet snin bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlaħaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 28.0 xhur fil-ħin tal-analiżi, b'rata ta' sovravivenza mingħajr progressjoni ta' 63% [CI ta' 95%: 57, 69] wara sena, 54% [CI ta' 95%: 48, 60] wara sentejn, u 44% [CI ta' 95%: 38, 50] wara 3 snin.
Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 66%.

Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'21 pazjent (35%) b'5 mis-60 pazjent (8%) jirrispondu b'mod komplut u 16-il pazjent (27%) jirrispondu b'mod parzjali. 24 pazjent (40%) ieħor kellhom marda stabbli. 13-il pazjent (22%) kellhom marda progressiva. Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.2 sa 67.3 xhur u kien għadu għaddej f'20 mis-60 pazjent, bil-pazjenti kollha jirċievu 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* ($t_{½}$) 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 (± devjazzjoni standard) ta' C_{max} u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta' 914 ± 445 ng/mL u 5410 ± 3813 ng*siegħa/mL, rispettivament.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.
Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-

soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b'C_{max} 36% ogħla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.C_{max} ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma' C_{max} u l-AUC wara sawma ta' lejl.

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

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-għoti 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-mediċina. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni fid-demm għall-plażma kien madwar 0.9.

Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi ffurmat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-mediċina 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/siegħa wara l-għoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

Tneħħija

Wara l-għoti mill-ħalq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 39% ġiet irkuprata fl-awrina u meta ngħatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 53% ġiet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala mediċina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (ġol-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 ftit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment (C_{max} u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID kien ogħla minn dak fl-adulti (età ta' ≥ 18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).
Data li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=46).

Tabella 8: Exponiment (C_{max} u AUC[a]) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID

Grupp ta' età	n=438[b]	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena[c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 sa < 3 xhur	12	3.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	3.0	3.2
6 sa < 12-il xahar	19	2.1	1.7
sena sa < sentejn	11	1.6	1.1
sentejn sa < 6 snin	37	1.6	1.1
6 sa < 12-il sena	38	1.3	1.2
12 sa < 18-il sena	32	0.9	0.8
≥ 18-il sena	285	1.0	1.0

[a] erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin fi stat fiss
[b] numru ta' pazjenti mit-23 ta' Settembru 2024 meta waqfet tinġabar id-*data*
[c] drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

Anzjani
M'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment għal larotrectinib f'pazjenti b'età ta' > 65 sena meta mqabbla ma' dik f'pazjenti iżgħar (< 65 sena).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied
Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bħala 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 ħafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 ftit 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 bħala 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-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 u r-razza m'għandhom l-ebda effett fuq l-esponiment sistemiku ta' larotrectinib abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

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-morbidità. 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 / Teratoġeniċità

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

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

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

Fi studju ta' xahar b'doži ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu riversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'doži li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.
Larotrectinib ingħata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment filwaqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riġlejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-għajn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrappurtat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

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

Farmakoloġija tas-sigurtà

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qoxra tal-kapsula
Ġelatina
Titanium dioxide (E 171)

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Kull kartuna fiha flixkun wieħed 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-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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: 22 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

▼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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:
Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni ċara safra sa oranġjo.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-ġene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* (*NTRK*):
- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija

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

Popolazzjoni pedjatrika
Id-dożaġġ f'pazjenti 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^2 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 dożi fl-istess ħin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

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

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjieb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-fwied
Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif (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 wieħed flok l-ieħor.

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 dożi 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 dożi 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 jitħallat 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 wieħed 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).

Epatotossiċità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi żieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST seħħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN.
F'pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).
Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

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

Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi

Sucrose: jista' jagħmel ħsara lis-snien. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrose-isomaltase, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.
Sorbitol: pazjenti li għandhom intolleranza 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' jikkaġuna effetti avversi serji fi trabi tat-twelid.
Parahydroxybenzoate: jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi (li jistgħu jkunu ttardjati).

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

Effetti ta' sustanzi oħra fuq larotrectinib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib
Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejpfrut) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib
L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma'rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi oħra

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) żied is-C_{max} u l-AUC ta' midazolam orali b'1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuġġerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjef ta' CYP3A.
Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f'pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa f'pazjenti li jkunu qed jieħdu VITRAKVI, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-substrati ta' CYP3A minħabba reazzjonijiet avversi.

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-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 dgħajjef 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 treddigħ

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

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'VITRAKVI.
Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.
Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f'nisa tqal.
Studji f'annimali ma jurux effetti 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.

Treddigħ

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-treddigħ 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 dożi ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni (≥ 20%) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (36%), żieda fl-AST (33%), rimettar (30%), anemija (28%), stitikezza (28%), dijarea (27%), dardir (24%), għeja (23%), u sturdament (20%).
Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT (1%), żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (kull waħda f'< 1%). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (6%), dijarea (4%), disturb fil-mixja u rimettar (kull wieħed f'1%), u għeja, sturdament, parasteżija, dardir, uġigħ fil-muskoli, u stitikezza (kull wieħed f'< 1%).
Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minħabba reazzjonijiet avversi li ħarġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet kull wieħed ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, żieda fl-ALT, u żieda fl-AST, każ 1 kull wieħed ta' disturb fil-mixja, u dgħufija fil-muskoli). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 361 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejjin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=361) kien ta' 16.2 xhur (firxa: 0.1, 89.1).
Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti (n=361) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).
F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=361) u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija)[a] Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)[a]
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)[a, b]
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixja' Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-togħma[c]	Dijarea Rimettar
	Mhux komuni		Dardir Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied[d]	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Uġigħ fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli[a, b]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	
	Mhux komuni		Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)[a] Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)[a] Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm[a, b]

[a] kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' grad 4
[b] kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn < 1%
[c] L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti "disgewżja" u "disturb fit-togħma"
[d] tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥ 3x ULN u bilirubina ≥2x ULN

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=135); gradi kollha

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=43)[a]	Tfal (n=67)[b]	Adolexxenti (n=25)[c]	Pazjenti pedjatriċi (n=135)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-togħma		Disturb fit-togħma
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna		Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	Għeja	Għeja	Għeja
Investigazzjoni-jiet	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-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

[a] Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrappurtati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija) u 2 każijiet ta' żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 11-il każ ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' żieda fl-ALT, 3 każijiet kull wieħed ta' Anemija, Dijarea u

Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wieħed ta' żieda fl-Alkaline phosphatase fid-demm, u Rimettar u każ wieħed ta' żieda fl-AST.

[b]Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wieħed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 9 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), 2 każijiet kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Anemija, Dijarea, u Rimettar u każ kull wieħed ta' żieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Parasteżija u Wġigħ fil-muskoli.

[c] Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rrappurtati f'każ wieħed kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Żieda fl-AST, Għeja, Disturb fil-Mixja, u Dgħufija fil-muskoli.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet newroloġiċi
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-inċidenza globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (1%), disturb fil-mixja (<1%), u parasteżija (< 1%). Pazjent wieħed waqqaf it-trattament għalkollox minħabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha ħlief wieħed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

Epatotossiċità
F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet żieda fl-ALT ta' grad 4 f'7 pazjenti (2%) u żieda fl-AST f'4 pazjenti (1%). Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 f'26 (7%) u 22 (6%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, dehru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'37 (10%) u 33 (9%) tal-pazjenti, rispettivament, u żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'173 (48%) u 177 (49%) tal-pazjenti rispettivament. Żidiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża seħħew f'25 (7%) tal-pazjenti u 21 (6%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Żewġ pazjenti waqqfu t-trattament b'mod permanenti b'pazjent wieħed minħabba żidiet fl-ALT ta' grad 3 u fl-AST ta' grad 3. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiet mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Mit-361 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 135 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4 ≥ 3 xhur sa < 6 xhur, n=17 ≥ 6 xhur sa < 12-il xahar, n=9 ≥ 12-il xahar sa < sentejn, n=30 ≥ sentejn sa < 6 snin, n=37 ≥ 6 snin sa < 12-il sena, n=25 ≥ 12-il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għaddew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità ġeneralment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rrappurtati f'77% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u f'47% tal-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur sa < 6 snin. Ġie rrappurtat li tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili wassal għal waqfien tal-mediċina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

Anzjani
Mit-361 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 69 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 22 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (30% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (36% kontra 28% fl-adulti kollha), dijarea (25% kontra 23% fl-adulti kollha), dgħjufija muskolari (13% kontra 11% fl-adulti kollha), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (12% kontra 6% fl-adulti kollha), disturb fil-mixi (9% kontra 5% fl-adulti kollha), u disturb fit-togħma (9% kontra 6% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attività ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1, NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC_{50} bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħħet f'konċentrazzjonijiet ta' 100 darba ogħla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostituttiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, 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 arranġament 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' reżistenza 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' reżistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'reżistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawżi molekulari ta' reżistenza 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).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofiżjoloġija kardijaka
F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu dożi 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

Ħarsa ġenerali lejn l-istudji
L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). Żewġ studji għadhom għaddejjin.
Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha tħallew 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 364 pazjenti 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 rċivew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2024. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċevew 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, 60 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"). Sebgħa u ħamsin mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjuterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumur ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati fi 327 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence* in situ *hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.

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

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inkluži fl-analiżi tal-effikaċja	n
Studju 1 NCT02122913 • Studju ta' fażi 1, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-fażi ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene *NTRK* • Pazjenti adulti (≥ 18-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	Dożi 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)[a] Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
Studju 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Studju "*basket*" dwar it-tumur, ta' fażi 2, multinazzjonali, *open label* • Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' ≥ 12-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	NSCLC (n=29)[b, c] Sarkoma tat-tessut artab (n=28) Tirojde (n=26)[b] Tal-musrana l-kbira (n=25) Glandola tal-bżieq (n=24) Primarju tas-CNS (n=19) Melanoma (n=10)[b] Sider, ma jnixxix (n=10)[b] Frixa (n=7) Sider, inixxi (n=5) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3)[a] Gastriku (n=3) Prostata (n=2) Musrana l-għamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-għadam, Ċervikali, tal-Fwied[e], tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smigħ[b], tal-Esofagu, SCLC[b,d], tar-Rektum, tat-Testikoli[b], tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wieħed)	210
Studju 3 "SCOUT" NCT02637687 • Studju ta' fażi 1/2, multinazzjonali, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Fażi 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment • Pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS	Dożi sa 100 mg/m^2 darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=42)[b] Primarju tas-CNS (n=41) Nefroma mesoblastika konġenitali (n=2) Sarkoma tal-għadam (n=2) Sider, inixxi, Ċervikali, Lipofibromatożi, Melanoma, Tirojde (n=1 kull wieħed)	141
Numru totali ta' pazjenti (n)*			364

* jikkonsisti minn 304 pazjenti b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inkluži astroċitoma, ganglijoglijoma, glijoblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mħallta, oligodendroglijoma, u tumur newro-ektodermali primittiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur
[a] GIST: tumur tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)
[b] metastasi fil-moħħ kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li ġejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC), tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigħ, sarkoma tat-tessut l-artab u tat-testikoli
[c] NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun
[d] SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun
[e] karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għat-304 pazjenti miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 44.5 snin (firxa 0-90 sena); 33% b'età ta' < 18-il sena, u 67% b'età ta' ≥ 18-il sena; 55% bojod u 47% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (88%), 2 (10%), jew 3 (2%). Wieħed u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċevew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wieħed ta' trattament sistemiku minn qabel. Tmienja u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċevew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk it-304 pazjenti t-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrappreżentati kienu sarkoma tat-tessut artab (24%), fibrosarkoma infantili (16%), kanċer tal-pulmun (11%), kanċer tat-tirojde (10%), tumur tal-glandola tal-bżieq (9%) u kanċer tal-musrana l-kbira (8%).
Karatteristiċi fil-linja bażi għas-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 9.1 sena (firxa 0-79 sena); 43 pazjent ta' < 18-il sena, u 17-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 39 pazjent abjad u 28 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (52 pazjent), jew 2 (5 pazjenti). Sebgħa u ħamsin pazjent (95%) kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wieħed riċevut.

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=304) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=60) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=364), huma ppreżentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa f'tumuri solidi inkluži u eskluži tumuri primarji tas-CNS

Parametru tal-effikaċja	**Analiżi f'tumuri solidi eskluži tumuri primarji tas-CNS (n=304)**[a]	**Analiżi f'tumuri solidi inkluži tumuri primarji tas-CNS (n=364)**[a, b]
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	65% (198) [59, 70]	60% (219) [55, 65]
Rispons sħiħ (CR)	22% (66)	20% (71)
Rispons patoloġiku sħiħ[c]	7% (20)	5% (20)
Rispons parzjali (PR)	37% (112)	35% (128)
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 49.87]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa] % b'tul ta' ≥ 12-il xahar % b'tul ta' ≥ 24 xahar % b'tul ta' ≥ 36 xahar % b'tul ta' ≥ 48 xahar	43.3 [0.0+, 84.7+] 80% 66% 57% 48%	43.3 [0.0+, 84.7+] 79% 65% 54% 47%

+ jindika li għadu għaddej
[a] Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (304 pazjenti).
[b] Evalwat bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (60 pazjent).

[c] CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħħija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-aħjar rispons ta' qabel il-kirurġija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurġija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

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

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=364)	ORR[a]		DOR			
		%	CI ta' 95%	xhur			Firxa (xhur)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	72	68%	56%, 79%	80%	72%	60%	0.03+, 84.7+
Primarju tas-CNS	60	35%	23%, 48%	66%	50%	50%	2.8+, 70.9+
Fibrosarkoma infantili	49	94%	83%, 99%	83%	66%	60%	1.6+, 73.7+
Pulmun	32	69%	50%, 84%	75%	52%	45%	1.9+, 67.2+
Tirojde	31	65%	45%, 81%	85%	63%	47%	3.7, 83.9+
Glandola tal-bżieq	27	85%	66%, 96%	91%	86%	76%	2.7, 81.1+
Musrana l-kbira	25	48%	28%, 69%	83%	62%	31%	3.9, 56.3+
Sider	16						
Ma jnixxix[c]	10	30%	7%, 65%	67%	0%	0%	7.4, 15.3+
Inixxi[b]	6	83%	36%, 100%	80%	80%	80%	11.1, 69.2+
Melanoma	11	45%	17%, 77%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	7	14%	0%, 58%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-għadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika konġenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	50%	32.9, 44.5
Ċervikali	2	50%	1%, 99%	100%	NR	NR	18.7+, 18.7+
Kanċer primarju mhux magħruf	2	100%	16%, 100%	0	0	0	5.6, 7.4
Kanal estern tas-smigħ	1	100%	3%, 100%	100%	100%	100%	45.1+, 45.1+
Lipofibromatożi	1	100%	3%, 100%	100%	NR	NR	17.7+, 17.7+

DOR: tul ta' żmien tar-rispons
NE: ma jistax jiġi evalwat
NR: ma ntlaħaqx
* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolanġjokarċinoma (n=4); prostata (n=2); tal-istonku (n=3); tal-appendiċi, tal-fwied, tal-musrana ż-żgħira, tal-esofagu, tar-rektum, tat-testikoli, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wieħed)
+ jindika rispons kontinwu
[a] evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1
[b] b'2 risponsi kompluti u 2 parzjali
[c] b'rispons 1 komplut u 2 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża inċertezza 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=222), l-ORR kienet ta' 51%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=142), l-ORR kienet ta' 74%.

F'257 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'120 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* kienet ta' 53%, u f'137 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 68%.

Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 304 pazjenti u ma inkludiex tumuri primarji tas-CNS. Iż-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 15.9 xhur (firxa: 0.1 sa 99.4 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tinġabar id-*data* f'Lulju 2024. Ħamsa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 37% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 28% kienu rċevew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar. Fil-ħin tal-analiżi s-segwitu kien kontinwu għal 27% tal-pazjenti.
Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 84.7+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 59, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 57% [CI ta' 95%: 49, 64] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Tlieta u tmenin fil-mija (83%) [CI ta' 95%: 79, 88] tal-pazjenti ttrattati kienu ħajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 73% [CI ta' 95%: 68, 78] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 68% [CI ta' 95%: 63, 74] wara tliet snin bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlaħaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 28.0 xhur fil-ħin tal-analiżi, b'rata ta' sovravivenza mingħajr progressjoni ta' 63% [CI ta' 95%: 57, 69] wara sena, 54% [CI ta' 95%: 48, 60] wara sentejn, u 44% [CI ta' 95%: 38, 50] wara 3 snin.
Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 66%.

Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'21 pazjent (35%) b'5 mis-60 pazjent (8%) jirrispondu b'mod komplut u 16-il pazjent (27%) jirrispondu b'mod parzjali. 24 pazjent (40%) ieħor kellhom marda stabbli. 13-il pazjent (22%) kellhom marda progressiva. Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.2 sa 67.3 xhur u kien għadu għaddej f'20 mis-60 pazjent, bil-pazjenti kollha jirċievu 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-doża ġġ. Il-*half-life* ($t_{½}$) 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 (± devjazzjoni standard) ta' C_{max} u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta' 914 ± 445 ng/mL u 5410 ± 3813 ng*siegħa/mL, rispettivament.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.
Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-

soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b'C_{max} 36% ogħla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.C_{max} ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma' C_{max} u l-AUC wara sawma ta' lejl.

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

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-għoti 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-mediċina. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni fid-demm għall-plażma kien madwar 0.9.

Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi ffurmat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-mediċina 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/siegħa wara l-għoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

Tneħħija

Wara l-għoti mill-ħalq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 39% ġiet irkuprata fl-awrina u meta ngħatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 53% ġiet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala mediċina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (ġol-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 ftit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment (C_{max} u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID kien ogħla minn dak fl-adulti (età ta' ≥ 18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).
Data li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=46).

Tabella 8: Exponiment (C_{max} u AUC[a]) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID

Grupp ta' età	n=438[b]	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena[c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 sa < 3 xhur	12	3.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	3.0	3.2
6 sa < 12-il xahar	19	2.1	1.7
sena sa < sentejn	11	1.6	1.1
sentejn sa < 6 snin	37	1.6	1.1
6 sa < 12-il sena	38	1.3	1.2
12 sa < 18-il sena	32	0.9	0.8
≥ 18-il sena	285	1.0	1.0

[a] erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin fi stat fiss
[b] numru ta' pazjenti mit-23 ta' Settembru 2024 meta waqfet tinġabar id-*data*
[c] drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

Anzjani
M'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment għal larotrectinib f'pazjenti b'età ta' > 65 sena meta mqabbla ma' dik f'pazjenti iżgħar (< 65 sena).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied
Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bħala 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 ħafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 ftit 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 bħala 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-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 u r-razza m'għandhom l-ebda effett fuq l-esponiment sistemiku ta' larotrectinib abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

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-morbidità. 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 / Teratoġeniċità

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

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

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

Fi studju ta' xahar b'doži ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu riversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'doži li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.
Larotrectinib ingħata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment filwaqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riġlejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-għajn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrappurtat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

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

Farmakoloġija tas-sigurtà

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li l-flixkun 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-friża.

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

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

Kull kartuna fiha flixkun wieħed ta' 100 mL ta' soluzzjoni orali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

<u>Istruzzjonijiet għall-użu</u>

Siringa orali
- Uża siringa orali xierqa b'marki CE u addattatur tal-flixkun (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-flixkun: agħfas l-għatu tal-flixkun u dawru lejn ix-xellug.
- Daħħal l-addattatur tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun u kun ċert li huwa mwaħħal sewwa.
- Aqbad is-siringa orali u kun ċert li l-planġer ikun magħfus kollu. Poġġi s-siringa orali fil-fetħa tal-addattatur. Dawwar il-flixkun rasu 'l isfel.

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

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

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

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

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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: 22 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

▼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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:
Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 2 mg sodium benzoate.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VITRAKVI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'tumuri solidi li juru fużjoni tal-ġene ta' *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* (*NTRK*),
- li għandhom marda li hija avvanzata lokalment, metastatika jew fejn tneħħija permezz ta' operazzjoni x'aktarx twassal għal morbidità severa, u
- li m'għandhomx għażliet ta' trattament sodisfaċenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija

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

Popolazzjoni pedjatrika
Id-dożaġġ f'pazjenti 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^2 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 dożi fl-istess ħin biex ipatti għad-doża li tkun inqabżet. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin skedat li jmiss. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali biex ipatti għar-rimettar.

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

Għal reazzjonijiet avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li ma jirreferux għal anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied:
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tgħaddi jew titjieb għal-livell tal-linja bażi jew għal grad 1. Ibda mill-ġdid bil-modifikazzjoni tad-doża li jmiss jekk tgħaddi fi żmien 4 ġimgħat.
- VITRAKVI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk reazzjoni avversa ma tgħaddix fi żmien 4 ġimgħat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-fwied
Id-doża tal-bidu ta' VITRAKVI għandha titnaqqas b'50% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) sa sever (Child-Pugh C). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif (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 wieħed flok l-ieħor.

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 dożi 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 dożi 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 jitħallat 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 wieħed 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).

Epatotossiċità

Ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi żieda fl-ALT, fl-AST, fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-bilirubina f'pazjenti li kienu qed jirċievu larotrectinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT u l-AST seħħew fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN.
F'pazjenti b'żidiet fit-transaminase tal-fwied, waqqaf id-doża għal xi żmien, immodifika d-doża jew waqqaf VITRAKVI b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).
Il-funzjoni tal-fwied inkluż l-ALT, l-AST, l-ALP u l-bilirubina għandhom jiġu ssorveljati qabel l-ewwel doża, imbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' trattament, imbagħad kull xahar għas-6 xhur ta' trattament li jmiss, imbagħad perjodikament matul it-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, huma meħtieġa testijiet aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

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

Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi

Sodium benzoate: dan il-prodott mediċinali fih 2 mg f'kull 1 mL.
Sodium: dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

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

Effetti ta' sustanzi oħra fuq larotrectinib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A, P-gp u BCRP fuq larotrectinib
Larotrectinib huwa substrat taċ-ċitokroma P450 (CYP - *cytochrome P450*) 3A, tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP (eż. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole jew grejpfrut) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.2).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A u inibitur ta' P-gp u BCRP) 200 mg darba kuljum għal 7 ijiem żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib bi 2.8 darbiet u b'4.3 darbiet, rispettivament.
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg rifampicin (inibitur ta' P-gp u BCRP) żied is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'1.8 darbiet u b'1.7 darbiet, rispettivament.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A u P-gp fuq larotrectinib
L-għoti ta' VITRAKVI flimkien ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A u indutturi qawwija ta' P-gp (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, jew St. John's Wort) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' larotrectinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg VITRAKVI flimkien ma'rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp) 600 mg darba kuljum għal 11-il jum naqqas is-C_{max} u l-AUC ta' larotrectinib b'71% u 81%, rispettivament. M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' induttur moderat, iżda huwa mistenni tnaqqis fl-esponiment għal larotrectinib.

Effetti ta' larotrectinib fuq sustanzi oħra

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP3A
Data klinika dwar individwi adulti f'saħħithom tindika li l-għoti flimkien ta' VITRAKVI (100 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem) żied is-C_{max} u l-AUC ta' midazolam orali b'1.7 darbiet meta mqabbel ma' midazolam waħdu, li jissuġġerixxi li larotrectinib huwa inibitur dgħajjef ta' CYP3A.
Għandu jkun hemm attenzjoni bl-użu konkomitanti ta' substrati ta' CYP3A b'firxa terapewtika dejqa (eż. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, jew tacrolimus) f'pazjenti li jieħdu VITRAKVI. Jekk ikun meħtieġ użu konkomitanti ta' dawn is-

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

Effett ta' larotrectinib fuq substrati ta' CYP2B6
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib jinduċi CYP2B6. L-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 dgħajjef 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 treddigħ

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

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, ma tistax tiġi eskluża ħsara fil-fetu meta larotrectinib jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'VITRAKVI.
Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża. Peress li bħalissa mhux magħruf jekk larotrectinib jistax inaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom jingħataw parir biex iżidu metodu ta' barriera.
Irġiel b'potenzjal riproduttiv li għandhom sieħba mara mhux tqila li jista' jkollha t-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament b'VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' larotrectinib f'nisa tqal.
Studji f'annimali ma jurux effetti 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.

Treddigħ

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni (≥ 20%) ta' VITRAKVI bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel kienu żieda fl-ALT (36%), żieda fl-AST (33%), rimettar (30%), anemija (28%), stitikezza (28%), dijarea (27%), dardir (24%), għeja (23%), u sturdament (20%).
Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 2 jew 3. Grad 4 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (2%), żieda fl-ALT (1%), żieda fl-AST, tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, dgħufija fil-muskoli u żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm (kull waħda f'< 1%). Grad 3 kien l-ogħla grad irrappurtat għar-reazzjonijiet avversi t'anemija (7%), żieda fil-piż tal-ġisem (6%), dijarea (4%), disturb fil-mixja u rimettar (kull wieħed f'1%), u għeja, sturdament, parasteżija, dardir, uġigħ fil-muskoli, u stitikezza (kull wieħed f'< 1%).
Twaqqif permanenti ta' VITRAKVI minħabba reazzjonijiet avversi li ħarġu mat-trattament seħħ fi 2% tal-pazjenti (2 każijiet kull wieħed ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, żieda fl-ALT u żieda fl-AST, każ 1 kull wieħed ta' disturb fil-mixja, u dgħufija fil-muskoli). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew fl-ewwel tliet xhur ta' trattament.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' VITRAKVI kienet evalwata fi 361 pazjent b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK f'waħda minn tliet provi kliniċi li għadhom għaddejjin, Studji 1, 2 ("NAVIGATE"), u 3 ("SCOUT") u wara t-tqegħid fis-suq. Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 39.0 snin (firxa: 0, 90) b'37% tal-pazjenti kienu pazjenti pedjatriċi. Il-ħin medjan bit-trattament għall-popolazzjoni tas-sigurtà globali (n=361) kien ta' 16.2 xhur (firxa: 0.1, 89.1).
Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti (n=361) ittrattati b'VITRAKVI huma murija fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma klassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).
F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (popolazzjoni globali tas-sigurtà, n=361) u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Gradi kollha	Gradi 3 u 4
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta'

			newtrofili (Newtropenija)[a] Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)[a]
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)[a, b]
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Sturdament	
	Komuni	Disturb fil-mixja Parasteżija	Disturb fil-mixja
	Mhux komuni		Sturdament Parasteżija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	
	Komuni	Disturb fit-togħma[c]	Dijarea Rimettar
	Mhux komuni		Dardir Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux magħrufa	Ħsara fil-fwied[d]	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ fil-muskoli	
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	
	Mhux komuni		Uġigħ fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli[a, b]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	
	Mhux komuni		Għeja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)	
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)[a] Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)[a] Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż)
	Mhux komuni		Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm[a, b]

[a] kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' grad 4
[b] kull frekwenza tal-grad kienet inqas minn < 1%
[c] L-ADR disgewżja jinkludi t-termini ppreferuti "disgewżja" u "disturb fit-togħma"
[d] tinkludi każijiet b'ALT/AST ≥ 3x ULN u bilirubina ≥2x ULN

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi b'kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK ittrattati b'VITRAKVI bid-doża rakkomandata (n=135); gradi kollha

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Trabi u tfal żgħar (n=43)[a]	Tfal (n=67)[b]	Adolexxenti (n=25)[c]	Pazjenti pedjatriċi (n=135)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija)	Anemija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija) Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti (Lewkopenija) Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)
	Komuni		Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (Trombożitopenija)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna			Sturdament	
	Komuni	Sturdament	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi	Parasteżija Disturb fil-mixja	Sturdament Parasteżija Disturb fil-mixi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea	Dardir Stitikezza Rimettar Dijarea
	Komuni		Disturb fit-togħma		Disturb fit-togħma
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna		Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli	Uġigħ fil-muskoli
	Komuni	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli	Dgħufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja	Għeja	Għeja	Għeja
Investigazzjoni-jiet	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-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż) Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

[a] Trabi/tfal żgħar (28 jum sa 23 xahar): kienu rrappurtati 5 reazzjonijiet ta' grad 4 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija) u 2 każijiet ta' żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm. Ir-reazzjonijiet ta' grad 3 kienu jinkludu 11-il każ ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' żieda fl-ALT, 3 każijiet kull wieħed ta' Anemija, Dijarea u Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), u 2 każijiet kull wieħed ta' żieda fl-Alkaline phosphatase fid-demm, u Rimettar u każ wieħed ta' żieda fl-AST.

b Tfal (minn sentejn sa 11-il sena): kien irrappurtat każ wieħed ta' grad 4 ta' Tnaqqis fl-għadd ta' lewkoċiti. Kien hemm rapport ta' 9 każijiet ta' grad 3 ta' tnaqqis fl-għadd ta' Newtrofili (Newtropenija), 4 każijiet ta' Żieda fil-piż (Żieda mhux normali fil-piż), 2 każijiet kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Anemija, Dijarea, u Rimettar u każ kull wieħed ta' żieda fl-AST, Disturb fil-mixi, Parasteżija u Wġigħ fil-muskoli.

c Adoloxxenti (12 sa <18-il sena): ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni ta' grad 4. Reazzjonijiet ta' grad 3 kienu rrappurtati f'każ wieħed kull wieħed ta' Żieda fl-ALT, Żieda fl-AST, Għeja, Disturb fil-Mixja, u Dgħufija fil-muskoli.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet newroloġiċi
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), ir-reazzjoni avversa newroloġika ta' grad massimu osservata kienet ta' grad 3 jew 4 li kienet osservata f'10 (3%) pazjenti u kienet tinkludi disturb fil-mixja (4 pazjenti, 1%), sturdament (3 pazjenti, < 1%), u parasteżija (3 pazjenti, < 1%). L-inċidenza globali kienet ta' 20% għal sturdament, 7% għall-parasteżija u 5% għal disturb fil-mixi. Reazzjonijiet newroloġiċi li wasslu għal modifikazzjoni jew interruzzjonijiet fid-doża kienu jinkludu sturdament (1%), disturb fil-mixja (<1%), u parasteżija (< 1%). Pazjent wieħed waqqaf it-trattament għalkollox minħabba disturb fil-mixja ta' grad 3. Fil-każijiet kollha ħlief wieħed, pazjenti b'evidenza ta' attività kontra t-tumur li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża setgħu jkomplu d-dożaġġ b'doża u/jew skeda mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

Epatotossiċità
F'pazjenti ttrattati b'VITRAKVI ġew osservati anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inklużi fl-ALT, AST, ALP u bilirubina.
Fid-*database* globali tas-sigurtà (n=361), iż-żieda fil-livelli ta' transaminase ta' grad massimu osservata kienet żieda fl-ALT ta' grad 4 f'7 pazjenti (2%) u żieda fl-AST f'4 pazjenti (1%). Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 3 f'26 (7%) u 22 (6%) tal-pazjenti, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta' grad 3 kienu temporanji, dehru fl-ewwel tliet xhur ta' trattament u rkupraw għal grad 1 sa xhur 3-4. Żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 2 kienu osservati f'37 (10%) u 33 (9%) tal-pazjenti, rispettivament, u żidiet fl-ALT u l-AST ta' grad 1 kienu osservati f'173 (48%) u 177 (49%) tal-pazjenti rispettivament. Żidiet fl-ALT u l-AST li wasslu għal modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet fid-doża seħħew f'25 (7%) tal-pazjenti u 21 (6%) tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Żewġ pazjenti waqqfu t-trattament b'mod permanenti b'pazjent wieħed minħabba żidiet fl-ALT ta' grad 3 u fl-AST ta' grad 3. Ġew irrappurtati każijiet ta' epatotossiċità b'żidiet fl-ALT u/jew fl-AST b'severità ta' grad 2, 3 jew 4 u żidiet fil-bilirubina ta' ≥ 2x ULN. F'xi każijiet, id-doża ta' VITRAKVI twaqqfet u nbdiet mill-ġdid b'doża mnaqqsa, filwaqt li f'każijiet oħra t-trattament twaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Mit-361 pazjent ittrattati b'VITRAKVI, 135 (37%) tal-pazjent kellhom età mit-twelid sa < 18-il sena (n=13 mit-twelid sa < 3 xhur, n=4 ≥ 3 xhur sa < 6 xhur, n=17 ≥ 6 xhur sa < 12-il xahar, n=9 ≥ 12-il xahar sa < sentejn, n=30 ≥ sentejn sa < 6 snin, n=37 ≥ 6 snin sa < 12-il sena, n=25 ≥ 12-il sena sa < 18-il sena). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' grad 1 jew 2 fis-severità u għaddew mingħajr modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ta' VITRAKVI. Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 fis-severità ġeneralment kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'età ta' < 6 snin. Dawn kienu rrappurtati f'77% tal-pazjenti ta' età mit-twelid sa < 3 xhur u f'47% tal-pazjenti b'età ta' ≥ 3 xhur sa < 6 snin. Ġie rrappurtat li tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili wassal għal waqfien tal-mediċina tal-istudju, modifika fid-doża u interruzzjoni tad-doża.

Anzjani
Mit-361 pazjent fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà li rċevew VITRAKVI, 69 (19%) pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 22 (6%) pazjent kellhom 75 sena jew aktar. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti iżgħar. Ir-reazzjonijiet avversi sturdament (30% kontra 28% fl-adulti kollha), anemija (36% kontra 28% fl-adulti kollha), dijarea (25% kontra 23% fl-adulti kollha), dgħjufija muskolari (13% kontra 11% fl-adulti kollha), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (12% kontra 6% fl-adulti kollha), disturb fil-mixi (9% kontra 5% fl-adulti kollha), u disturb fit-togħma (9% kontra 6% fl-adulti kollha) kienu aktar frekwenti f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Larotrectinib huwa inibitur kompetittiv ta' adenosine triphosphate (ATP) u selettiv għal tropomyosin receptor kinase (TRK), li kien iddisinjat b'mod razzjonali biex jevita attività ma' kinases li mhux fil-mira. Il-mira ta' larotrectinib hija l-familja ta' proteini ta' TRK li tinkludi TRKA, TRKB, u TRKC li huma kodifikati mill-ġeni *NTRK1, NTRK2* u *NTRK3*, rispettivament. F'lista twila ta' analiżi ta' enzimi ppurifikati, larotrectinib inibixxa TRKA, TRKB, u TRKC b'valuri ta' IC_{50} bejn 5-11 nM. L-unika attività oħra ta' kinase seħħet f'konċentrazzjonijiet ta' 100 darba ogħla. F'mudelli *in vitro* u *in vivo* ta' tumuri, larotrectinib wera attività kontra t-tumur f'ċelluli b'attivazzjoni kostituttiva tal-proteini TRK li tirriżulta minn fużjonijiet tal-ġeni, 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 arranġament 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' reżistenza 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' reżistenza akkwistata identifikata klinikament, G595R. Mutazzjonijiet f'punt fid-dominju ta' TRKC kinase b'reżistenza akkwistata għal larotrectinib identifikata klinikament jinkludu G623R, G696A, u F617L.

Il-kawżi molekulari ta' reżistenza 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).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofiżjoloġija kardijaka
F'36 individwu adulti f'saħħithom li kienu qed jirċievu doži waħdiena li jvarjaw minn 100 mg sa 900 mg, VITRAKVI ma estendiex l-intervall QT għal xi punt klinikament rilevanti.
Id-doża ta' 200 mg tikkorrispondi mal-ogħla esponiment (C_{max}) simili għal dak osservat b'larotrectinib 100 mg BID fi stat fiss. Kien osservat tqassir ta' QTcF b'dożaġġ ta' VITRAKVI, b'effett massimu medju osservat bejn 3 u 24 siegħa wara C_{max}, bi tnaqqis ġeometriku medju fil-QTcF mil-linja bażi ta' -13.2 msec (firxa -10 sa -15.6 msec). Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma ġietx stabbilita.

Effikaċja klinika

Ħarsa ġenerali lejn l-istudji
L-effikaċja u s-sigurtà ta' VITRAKVI ġew studjati fi tliet studji kliniċi b'aktar minn ċentru wieħed, *open-label*, b'fergħa waħda, f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-kanċer (Tabella 5). Żewġ studji għadhom għaddejjin.
Pazjenti b'fużjoni tal-ġene *NTRK* dokumentata jew mingħajrha tħallew 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 364 pazjenti 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 rċivew mill-inqas doża waħda ta' larotrectinib sa minn Lulju 2024. Dawn il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċevew 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, 60 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"). Sebgħa u ħamsin mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer (kirurġija, radjuterapija u/jew terapija sistemika preċedenti). Ir-risponsi tat-tumur ġew evalwati mill-investigatur permezz ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1.

L-identifikazzjoni ta' fużjonijiet tal-ġeni *NTRK* kienet tiddependi fuq kampjuni tat-tessuti għall-metodi tat-test molekulari: sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS - *next generation sequencing*) użati fi 327 pazjent, *polymerase chain reaction* (PCR) użata f'14-il pazjent, ibridizzazzjoni ta' fluorescence *in situ* (FISH - *fluorescence* in situ *hybridization*) użata fi 18-il pazjent, u metodi oħra ta' ttestjar (Sekwenzar, Nanostring, Sekwenzar ta' Sanger, jew Mikroarray tal-Kromosomi) użati f'5 pazjenti.

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

Isem u disinn tal-istudju u l-popolazzjoni tal-pazjenti	Doża u formulazzjoni	Tipi ta' tumuri inkluži fl-analiżi tal-effikaċja	n
Studju 1 NCT02122913 • Studju ta' fażi 1, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; il-fażi ta' espansjoni kienet teħtieġ tumuri b'fużjoni tal-ġene *NTRK* • Pazjenti adulti (≥ 18-il sena) b'tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	Dożi 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)[a] Sarkoma tat-tessut artab (n=2) NSCLC (n=1)[b, c] Kanċer primarju mhux magħruf (n=1)	13
Studju 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Studju "*basket*" dwar it-tumur, ta' fażi 2, multinazzjonali, *open label* • Pazjenti adulti u pedjatriċi ta' ≥ 12-il sena b'tumuri solidi avvanzati, b'fużjoni ta' ġene *NTRK*	100 mg darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	NSCLC (n=29)[b, c] Sarkoma tat-tessut artab (n=28) Tirojde (n=26)[b] Tal-musrana l-kbira (n=25) Glandola tal-bżieq (n=24) Primarju tas-CNS (n=19) Melanoma (n=10)[b] Sider, ma jnixxix (n=10)[b] Frixa (n=7) Sider, inixxi (n=5) Kolanġjokarċinoma (n=4) GIST (n=3)[a] Gastriku (n=3) Prostata (n=2) Musrana l-għamja, Kanċer karċinojd mhux tipiku tal-pulmun, Sarkoma tal-għadam, Ċervikali, Tal-fwied[e], tad-Duwodenu, tal-Kanal estern tas-smigħ[b], tal-Esofagu, SCLC[b,d], tar-Rektum, tat-Testikoli[b], tat-Timu, Kanċer primarju mhux magħruf, tal-Kisja tal-apparat tal-awrina, tal-Utru (n=1 kull wieħed)	210
Studju 3 "SCOUT" NCT02637687 • Studju ta' fażi 1/2, multinazzjonali, *open-label*, b'żieda fid-doża u espansjoni; Il-koorti ta' espansjoni ta' Fażi 2 kienet teħtieġ tumuri solidi avvanzati b'fużjoni ta' ġene *NTRK*, inkluża fibrosarkoma infantili avvanzata lokalment • Pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa 21 sena b'kanċer avvanzat jew b'tumuri primarji tas-CNS	Dożi sa 100 mg/m^2 darbtejn kuljum (kapsuli ta' 25 mg, 100 mg jew soluzzjoni orali ta' 20 mg/mL)	Fibrosarkoma infantili (n=49) Sarkoma tat-tessut artab (n=42)[b] Primarju tas-CNS (n=41) Nefroma mesoblastika konġenitali (n=2) Sarkoma tal-għadam (n=2) Sider, inixxi, Ċervikali, Lipofibromatożi, Melanoma, Tirojde (n=1 kull wieħed)	141
Numru totali ta' pazjenti (n)*			364

* jikkonsisti minn 304 pazjenti b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont IRC u 60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS (inkluži astroċitoma, ganglijoglijoma, glijoblastoma, glijoma, tumuri glijonewronali, tumuri newronali u glijo-newronali mħallta, oligodendroglijoma, u tumur newro-ektodermali primittiv, mhux speċifikat) b'valutazzjoni tar-rispons tat-tumur skont l-investigatur
[a] GIST: tumur tal-istroma gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumour*)
[b] metastasi fil-moħħ kienu osservat f'xi pazjenti fit-tipi ta' tumuri li ġejjin: tal-pulmun (NSCLC, SCLC), tat-tirojde, melanoma, tas-sider (li ma jnixxix), tal-kanal estern tas-smigħ, sarkoma tat-tessut l-artab u tat-testikoli
[c] NSCLC: kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun
[d] SCLC: kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun
[e] karċinoma epatoċellulari

Karatteristiċi tal-linja bażi għat-304 pazjenti miġbura flimkien b'tumuri solidi b'fużjoni tal-ġene *NTRK* kienu kif ġej: età medjana ta' 44.5 snin (firxa 0-90 sena); 33% b'età ta' < 18-il sena, u 67% b'età ta' ≥ 18-il sena; 55% bojod u 47% irġiel; u ECOG PS ta' 0-1 (88%), 2 (10%), jew 3 (2%). Wieħed u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija jew terapija sistemika. Minn dawn, 72% kienu rċevew terapija sistemika minn qabel b'medjan ta' kors wieħed ta' trattament sistemiku minn qabel. Tmienja u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kollha ma rċevew l-ebda terapija sistemika minn qabel. Minn dawk it-304 pazjenti t-tipi ta' tumuri l-aktar komuni rrappreżentati kienu sarkoma tat-tessut artab (24%), fibrosarkoma infantili (16%), kanċer tal-pulmun (11%), kanċer tat-tirojde (10%), tumur tal-glandola tal-bżieq (9%) u kanċer tal-musrana l-kbira (8%).
Karatteristiċi fil-linja bażi għas-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS b'fużjoni tal-ġene *NTRK* evalwati mill-investigatur kienu kif ġej: età medjana 9.1 sena (firxa 0-79 sena); 43 pazjent ta' < 18-il sena, u 17-il pazjent ta' ≥ 18-il sena, u 39 pazjent abjad u 28 pazjent raġel; u ECOG PS ta' 0-1 (52 pazjent), jew 2 (5 pazjenti). Sebgħa u ħamsin pazjent (95%) kienu rċivew trattament minn qabel għall-kanċer tagħhom, definit bħala kirurġija, radjuterapija, jew terapija sistemika. Kien hemm medjan ta' kors ta' trattament sistemiku preċedenti wieħed riċevut.

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=304) u b'żieda *post-hoc* ta' tumuri primarji tas-CNS (n=60) li jwasslu għall-popolazzjoni miġbura f'daqqa (n=364), huma ppreżentati fit-Tabella 6 u t-Tabella 7.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja miġbura f'daqqa f'tumuri solidi inkluži u eskluži tumuri primarji tas-CNS

Parametru tal-effikaċja	**Analiżi f'tumuri solidi eskluži tumuri primarji tas-CNS (n=304)**[a]	**Analiżi f'tumuri solidi inkluži tumuri primarji tas-CNS (n=364)**[a, b]
Rata ta' rispons globali (ORR) % (n) [CI ta' 95%]	65% (198) [59, 70]	60% (219) [55, 65]
Rispons sħiħ (CR)	22% (66)	20% (71)
Rispons patoloġiku sħiħ[c]	7% (20)	5% (20)
Rispons parzjali (PR)	37% (112)	35% (128)
Żmien sal-ewwel rispons (medjan, xhur) [firxa]	1.84 [0.89, 22.90]	1.84 [0.89, 49.87]
Tul tar-rispons (medjan, xhur) [firxa] % b'tul ta' ≥ 12-il xahar % b'tul ta' ≥ 24 xahar % b'tul ta' ≥ 36 xahar % b'tul ta' ≥ 48 xahar	43.3 [0.0+, 84.7+] 80% 66% 57% 48%	43.3 [0.0+, 84.7+] 79% 65% 54% 47%

+ jindika li għadu għaddej
[a] Valutazzjoni ta' kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għal tumuri solidi minbarra tumuri primarji tas-CNS (304 pazjenti).
[b] Evalwat bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1 għal tumuri primarji tas-CNS (60 pazjent).

[c] CR patoloġiku kien CR miksub minn pazjenti li kienu ttrattati b'larotrectinib u sussegwentement kellhom tneħħija kirurġika mingħajr ċelluli tat-tumur vijabbli u marġini negattivi fl-evalwazzjoni patoloġika ta' wara l-kirurġija. L-aħjar rispons ta' qabel il-kirurġija għal dawn il-pazjenti kien CR patoloġiku kklassifikat mill-ġdid wara l-kirurġija b'segwitu ta' RECIST v 1.1.

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

Tipi ta' Tumur	Pazjenti (n=364)	ORR[a]		DOR			
		%	CI ta' 95%	xhur			Firxa (xhur)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Sarkoma tat-tessut artab	72	68%	56%, 79%	80%	72%	60%	0.03+, 84.7+
Primarju tas-CNS	60	35%	23%, 48%	66%	50%	50%	2.8+, 70.9+
Fibrosarkoma infantili	49	94%	83%, 99%	83%	66%	60%	1.6+, 73.7+
Pulmun	32	69%	50%, 84%	75%	52%	45%	1.9+, 67.2+
Tirojde	31	65%	45%, 81%	85%	63%	47%	3.7, 83.9+
Glandola tal-bżieq	27	85%	66%, 96%	91%	86%	76%	2.7, 81.1+
Musrana l-kbira	25	48%	28%, 69%	83%	62%	31%	3.9, 56.3+
Sider	16						
Ma jnixxix[c]	10	30%	7%, 65%	67%	0%	0%	7.4, 15.3+
Inixxi[b]	6	83%	36%, 100%	80%	80%	80%	11.1, 69.2+
Melanoma	11	45%	17%, 77%	50%	NR	NR	1.9+, 23.2+
Frixa	7	14%	0%, 58%	0%	0%	0%	5.8, 5.8
Tumur tal-istroma gastro-intestinali	5	80%	28%, 99%	75%	38%	38%	9.5, 50.4+
Sarkoma tal-għadam	3	33%	1%, 91%	0%	0%	0%	9.5, 9.5
Nefroma mesoblastika konġenitali	2	100%	16%, 100%	100%	100%	50%	32.9, 44.5
Ċervikali	2	50%	1%, 99%	100%	NR	NR	18.7+, 18.7+
Kanċer primarju mhux magħruf	2	100%	16%, 100%	0	0	0	5.6, 7.4
Kanal estern tas-smigħ	1	100%	3%, 100%	100%	100%	100%	45.1+, 45.1+
Lipofibromatożi	1	100%	3%, 100%	100%	NR	NR	17.7+, 17.7+

DOR: tul ta' żmien tar-rispons
NE: ma jistax jiġi evalwat
NR: ma ntlaħaqx
* m'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tipi ta' tumuri li ġejjin: kolanġjokarċinoma (n=4); tal-istonku (n=3); prostata (n=2); tal-appendiċi, tal-fwied, tal-musrana ż-żgħira, tal-esofagu, tar-rektum, tat-testikoli, tat-timu, tal-kisja tal-apparat tal-awrina, tal-utru (n=1 kull wieħed)
+ jindika rispons kontinwu
[a] evalwata skont kumitat ta' analiżi indipendenti skont RECIST v1.1 għat-tipi ta' tumuri kollha minbarra pazjenti b'tumur primarju tas-CNS li ġew evalwati bl-użu ta' kriterji RANO jew RECIST v1.1
[b] b'2 risponsi kompluti u 2 parzjali
[c] b'rispons 1 komplut u 2 parzjali

Peress li kanċer pożittiv għall-fużjoni ta' TRK huwa rari, ġew studjati pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri b'numru limitat ta' pazjenti f'xi tipi ta' tumuri, u dan jikkawża inċertezza 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=222), l-ORR kienet ta' 51%. Fis-sottopopolazzjoni pedjatrika (n=142), l-ORR kienet ta' 74%.

F'257 pazjent b'karatterizzazzjoni molekulari wiesgħa qabel it-trattament b'larotrectinib, l-ORR f'120 pazjent li kellhom tibdil ġenomiku ieħor flimkien ma' fużjoni tal-ġene *NTRK* kienet ta' 53%, u f'137 pazjent mingħajr tibdil ġenomiku ieħor l-ORR kienet ta' 68%.

Sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa

Is-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kien jikkonsisti minn 304 pazjenti u ma inkludiex tumuri primarji tas-CNS. Iż-żmien medjan fuq it-trattament qabel il-progressjoni tal-marda kien ta' 15.9 xhur (firxa: 0.1 sa 99.4 xhur) abbażi ta' data meta waqfet tinġabar id-*data* f'Lulju 2024. Ħamsa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew VITRAKVI għal 12-il xahar jew aktar, 37% kienu rċevew VITRAKVI għal 24 xahar jew aktar, u 28% kienu rċevew VITRAKVI għal 36 xahar jew aktar. Fil-ħin tal-analiżi s-segwitu kien kontinwu għal 27% tal-pazjenti.
Fil-ħin tal-analiżi, it-tul medjan tar-rispons huwa ta' 43.3 xhur (firxa: 0.0+ sa 84.7+), madwar 80% [CI ta' 95%: 74, 86] tar-risponsi damu 12-il xahar jew aktar, 66% [CI ta' 95%: 59, 74] tar-risponsi damu 24 xahar jew aktar, u 57% [CI ta' 95%: 49, 64] tar-risponsi damu 36 xahar jew aktar. Tlieta u tmenin fil-mija (83%) [CI ta' 95%: 79, 88] tal-pazjenti ttrattati kienu ħajjin sena wara l-bidu tat-terapija, 73% [CI ta' 95%: 68, 78] wara sentejn wara l-bidu tat-terapija, u 68% [CI ta' 95%: 63, 74] wara tliet snin bil-medjan għas-sovravivenza globali għadu ma ntlaħaqx. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 28.0 xhur fil-ħin tal-analiżi, b'rata ta' sovravivenza mingħajr progressjoni ta' 63% [CI ta' 95%: 57, 69] wara sena, 54% [CI ta' 95%: 48, 60] wara sentejn, u 44% [CI ta' 95%: 38, 50] wara 3 snin.
Il-bidla medjana fid-daqs tat-tumur fis-sett ta' analiżi primarja miġbura f'daqqa kienet tnaqqis ta' 66%.

Pazjenti b'tumuri primarji tas-CNS

Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, mis-60 pazjent b'tumuri primarji tas-CNS rispons ikkonfermat kien osservat f'21 pazjent (35%) b'5 mis-60 pazjent (8%) jirrispondu b'mod komplut u 16-il pazjent (27%) jirrispondu b'mod parzjali. 24 pazjent (40%) ieħor kellhom marda stabbli. 13-il pazjent (22%) kellhom marda progressiva. Fiż-żmien meta waqfet tinġabar id-*data*, iż-żmien bit-trattament kien ivarja minn 1.2 sa 67.3 xhur u kien għadu għaddej f'20 mis-60 pazjent, bil-pazjenti kollha jirċievu 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-doża ġġ. Il-*half-life* ($t_{½}$) 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 (± devjazzjoni standard) ta' C_{max} u l-AUC ta' kuljum fi stat fiss fl-adulti kienet ta' 914 ± 445 ng/mL u 5410 ± 3813 ng*siegħa/mL, rispettivament.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib la huwa sottostrat għal OATP1B1 u lanqas għal OATP1B3.

Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn is-CYPs.
Studji *in vitro* jindikaw li larotrectinib ma jinibixxix it-trasportaturi BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti u mhux probabbli li jaffettwa t-tneħħija ta' substrati ta' dawn it-trasportaturi.

Assorbiment

VITRAKVI huwa disponibbli bħala kapsula u formulazzjoni ta' soluzzjoni orali.
Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' larotrectinib kienet ta' 34% (firxa: 32% sa 37%) wara doża orali waħda ta' 100 mg. F'individwi adulti f'saħħithom, l-AUC ta' larotrectinib fil-formulazzjoni tas-

soluzzjoni orali kienet simili għall-kapsula, b'C_{max} 36% ogħla bil-formulazzjoni tas-soluzzjoni orali.C_{max} ta' larotrectinib naqset b'madwar 35% u ma kienx hemm effett fuq l-AUC f'individwi f'saħħithom li ngħataw VITRAKVI wara ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji meta mqabbla ma' C_{max} u l-AUC wara sawma ta' lejl.

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

Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni ta' larotrectinib f'individwi adulti f'saħħithom kien ta' 48 L wara l-għoti 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-mediċina. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni fid-demm għall-plażma kien madwar 0.9.

Bijotrasformazzjoni

Larotrectinib kien metabolizzat b'mod predominanti minn CYP3A4/5 *in vitro*. Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, larotrectinib mhux mibdul (19%) u O-glucuronide li jiġi ffurmat wara t-telf tal-parti ta' hydroxypyrrolidine-urea (26%) kienu l-komponenti ewlenin tal-mediċina 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/siegħa wara l-għoti fil-vina ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' VITRAKVI.

Tneħħija

Wara l-għoti mill-ħalq ta' 100 mg ta' larotrectinib radjutikkettat lil individwi adulti f'saħħithom, 58% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 39% ġiet irkuprata fl-awrina u meta ngħatat doża ta' mikrotraċċatur IV flimkien ma' doża orali ta' 100 mg ta' larotrectinib, 35% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurgar u 53% ġiet irkuprata fl-awrina. Il-porzjon imneħħi bħala mediċina mhux mibdula fl-awrina kien ta' 29% wara doża ta' mikrotraċċatur IV (ġol-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 ftit iktar minn proporzjonali b'doži ta' 600 mg sa 900 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi
Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment (C_{max} u AUC) f'pazjenti pedjatriċi bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID kien ogħla minn dak fl-adulti (età ta' ≥ 18-il sena) mogħtija d-doża ta' 100 mg BID (ara Tabella 8).
Data li tiddefinixxi l-esponiment fi tfal żgħar (età minn xahar sa < sentejn) bid-doża rakkomandata hija limitata (n=46).

Tabella 8: Exponiment (C_{max} u AUC[a]) f'pazjenti miġbura skont il-grupp ta' età bid-doża rakkomandata ta' 100 mg/m^2 b'massimu ta' 100 mg BID

Grupp ta' età	n=438[b]	Drabi ta' differenza meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' ≥ 18-il sena[c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 sa < 3 xhur	12	3.2	4.5
3 sa < 6 xhur	4	3.0	3.2
6 sa < 12-il xahar	19	2.1	1.7
sena sa < sentejn	11	1.6	1.1
sentejn sa < 6 snin	37	1.6	1.1
6 sa < 12-il sena	38	1.3	1.2
12 sa < 18-il sena	32	0.9	0.8
≥ 18-il sena	285	1.0	1.0

[a] erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin fi stat fiss
[b] numru ta' pazjenti mit-23 ta' Settembru 2024 meta waqfet tinġabar id-*data*
[c] drabi ta' differenza hija l-proporzjon tal-grupp ta' età ddikjarat għall-grupp ta' ≥18-il sena. Drabi ta' differenza ta' 1 hija ekwivalenti għall-ebda differenza.

Anzjani
M'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment għal larotrectinib f'pazjenti b'età ta' > 65 sena meta mqabbla ma' dik f'pazjenti iżgħar (< 65 sena).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied
Twettaq studju farmakokinetiku f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C), u f'individwi adulti f'saħħithom bħala 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 ħafif, moderat u sever kienet osservata żieda fl-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 ftit 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 bħala 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-$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 u r-razza m'għandhom l-ebda effett fuq l-esponiment sistemiku ta' larotrectinib abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

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-morbidità. 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 / Teratoġeniċità

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

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

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

Fi studju ta' xahar b'doži ripetuti fil-firien, kienu osservati inqas corpora lutea, żieda fl-inċidenza ta' nuqqas ta' saħna u tnaqqis fil-piż tal-utru b'atrofija tal-utru u dawn l-effetti kienu riversibbli. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fl-istudji ta' 3 xhur dwar l-effett tossiku fil-firien u x-xadini b'doži li jikkorrispondu għal madwar 3 darbiet (firien nisa) u madwar 17-il darba (xadini nisa) l-AUC tal-bniedem bid-doża klinika rakkomandata.
Larotrectinib ingħata lil firien frieħ minn jum 7 sa jum 70 wara t-twelid (PND - *postnatal day*). Mortalità qabel il-ftim (qabel PND 21) kienet osservata fil-livell ta' doża għolja li jikkorrispondi għal 2.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. L-effetti fuq it-tkabbir u s-sistema nervuża kienu osservati b'0.5 sa 4 darbiet l-AUC bid-doża rakkomandata. Iż-żieda fil-piż tal-ġisem kienet imnaqqsa fi frieħ irġiel u nisa qabel il-ftim, b'żieda wara l-ftim fin-nisa fl-aħħar tal-esponiment filwaqt li żieda fil-piż tal-ġisem imnaqqsa kienet osservata fl-irġiel wara l-ftim ukoll mingħajr irkupru. It-tnaqqis fit-tkabbir tal-irġiel kien assoċjat ma' ttardjar tal-pubertà. Effetti fuq is-sistema nervuża (jiġifieri funzjonalità mibdula tar-riġlejn ta' wara u, probabbilment, żieda fl-għeluq tal-kappell tal-għajn) urew irkupru parzjali. Fil-livell ta' doża għolja ġie rrappurtat ukoll tnaqqis fir-rata tat-tqala minkejja tgħammir normali.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

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

Farmakoloġija tas-sigurtà

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

<u>Istruzzjonijiet għall-użu</u>

Siringa orali
- Uża siringa orali xierqa b'marki CE u addattatur tal-flixkun (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-flixkun: agħfas l-għatu tal-flixkun u dawru lejn ix-xellug.
- Daħħal l-addattatur tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun u kun ċert li huwa mwaħħal sewwa.
- Aqbad is-siringa orali u kun ċert li l-planġer ikun magħfus kollu. Poġġi s-siringa orali fil-fetħa tal-addattatur. Dawwar il-flixkun rasu 'l isfel.
- Imla s-siringa orali b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tiġbed il-planġer 'l isfel, imbagħad imbotta l-planġer 'il fuq biex tneħħi xi bżieżaq.
- Iġbed il-planġer 'l isfel sal-marka tal-gradazzjoni ugwali għall-kwantità f'mL kif preskritt.
- Dawwar il-flixkun rasu 'l fuq u neħħi s-siringa orali mill-addattatur tal-flixkun.
- Agħfas il-planġer bil-mod, u dderrieġi l-likwidu lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn biex ikun possibbli li wieħed jibla' b'mod naturali.
- Agħlaq il-flixkun bl-għatu oriġinali tal-flixkun (ħalli l-addattatur f'postu).

Tubu nażo-gastriku għall-għoti tal-ikel

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

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

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

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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 jippreżenta 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

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

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

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

Deskrizzjoni	**Data mistennija**
Sabiex jiġu investigati aktar it-tossiċità 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 *data* ta' segwitu ta' 5 snin.	31 ta' Marzu 2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

VITRAKVI 25 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

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 mL soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien 30 ġurnata wara li jinfetaħ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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 inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 mL soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien 30 ġurnata wara li jinfetaħ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali
larotrectinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 × 50 mL soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien 10 ijiem wara li jinfetaħ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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 inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VITRAKVI 20 mg/mL soluzzjoni orali
larotrectinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

50 mL soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża fi żmien 10 ijiem wara li jinfetaħ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/19/1385/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: 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 tieħu 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar 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 tieħu 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 tieħu VITRAKVI
3. Kif għandek tieħu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża

Għalxiex jintuża VITRAKVI
VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).
VITRAKVI jintuża biss meta
- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurġija 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 msejħa 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 ġie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu VITRAKVI

Tiħux VITRAKVI jekk
- inti allerġiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

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

Mediċini oħra u VITRAKVI
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra.
B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- mediċini msejħa itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- mediċina msejħa ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- mediċini msejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- mediċina msejħa nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċini msejħa phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- mediċina mill-ħxejjex imsejħa St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċina msejħa rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- mediċina msejħa alfentanil, użata għal serħan minn uġigħ qawwi
- mediċini msejħa ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- mediċina msejħa quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- mediċini msejħa dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- mediċina msejħa fentanyl, użata biex tittratta uġigħ fit-tul
- mediċina msejħa pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew ħsejjes involontarji
- mediċina msejħa bupropion biex tgħinek tieqaf tpejjep
- mediċini msejħa repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm
- mediċina msejħa warfarin li tipprevjeni emboli tad-demm
- mediċina msejħa omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' aċidu magħmul fl-istonku
- mediċina msejħa valsartan, użata biex tgħin tikkontrolla l-pressjoni għolja
- grupp ta' mediċini msejħa statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- mediċini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 treddigħ
Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
M'għandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.

Treddigħ
Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina u għal 3 ijiem wara l-aħħar doża. Dan minħabba 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 tieħu din il-mediċina.
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 tieħu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża, jekk
- tista' toħrog tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

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

Sewqan, użu ta' rota u tħaddim ta' magni
VITRAKVI jista' jġiegħlek tħossok sturdut jew għajjien. Jekk jiġri dan, issuqx, tużax rota u tħaddimx għodda jew magni.

3. Kif għandek tieħu VITRAKVI

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar tiegħek jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu
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 tieħu din il-mediċina
- VITRAKVI jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.
- Ibla' l-kapsuli VITRAKVI sħaħ flimkien ma' tazza ilma. Tiftaħx, tomgħodx u tfarrakx il-kapsula għax għandha togħma morra ħafna.

Jekk tieħu VITRAKVI aktar milli suppost
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Ħu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu doża ta' VITRAKVI
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu jew jekk tirremetti wara li tieħu din il-mediċina. Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.

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

Jekk ma tkunx tista' tieħu l-mediċina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:
- tħossok sturdut (effett sekondarju komuni ħafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tnemnim, tħossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' ħruq 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' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:
Komuni ħafna (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-demm (anemija)
- sintomi bħal tal-influwenza inkluż id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġigħ fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjien (għeja)
- żieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm
- żieda fil-piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- tista' titbenġel jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (trombożitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- żieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demm (komuni ħafna fit-tfal).

Mhux magħrufa (mhux magħruf kemm iseħħu ta' spiss):
- jista' jkollok taħlita ta' għeja, uġigħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbenġil jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-mediċina.

5. Kif taħżen VITRAKVI

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VITRAKVI
Is-sustanza attiva hi larotrectinib.
Kull kapsula ta' VITRAKVI 25 mg fiha 25 mg ta' larotrectinib (bħala sulfate).
Kull kapsula ta' VITRAKVI 100 mg fiha 100 mg ta' larotrectinb (bħala sulfate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qoxra tal-kapsula:
- Ġelatina
- Titanium dioxide (E 171)

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu.

Fuljett ta' tagħrif: 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 tieħu 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar 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 tieħu 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 tieħu VITRAKVI
3. Kif għandek tieħu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża

Għalxiex jintuża VITRAKVI
VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).
VITRAKVI jintuża biss meta
- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurġija 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 msejħa 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 ġie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu VITRAKVI

Tiħux VITRAKVI jekk
- inti allerġiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

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

Mediċini oħra u VITRAKVI
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra.
B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- mediċini msejħa itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- mediċina msejħa ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- mediċini msejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- mediċina msejħa nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċini msejħa phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- mediċina mill-ħxejjex imsejħa St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċina msejħa rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- mediċina msejħa alfentanil, użata għal serħan minn uġigħ qawwi
- mediċini msejħa ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- mediċina msejħa quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- mediċini msejħa dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- mediċina msejħa fentanyl, użata biex tittratta uġigħ fit-tul
- mediċina msejħa pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew ħsejjes involontarji
- mediċina msejħa bupropion biex tgħinek tieqaf tpejjep
- mediċini msejħa repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm
- mediċina msejħa warfarin li tipprevjeni emboli tad-demm
- mediċina msejħa omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' aċidu magħmul fl-istonku
- mediċina msejħa valsartan, użata biex tgħin tikkontrolla l-pressjoni għolja
- grupp ta' mediċini msejħa statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- mediċini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 treddigħ
Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
M'għandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.

Treddigħ
Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina u għal 3 ijiem wara l-aħħar doża. Dan minħabba 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 tieħu din il-mediċina.
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 tieħu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża, jekk
- tista' toħrog tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

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

Sewqan, użu ta' rota u tħaddim ta' magni
VITRAKVI jista' jġiegħlek tħossok sturdut jew għajjien. Jekk jiġri dan, issuqx, tużax rota u tħaddimx għodda jew magni.

VITRAKVI fih:
- **sucrose**: jista' jagħmel ħsara lis-snien. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- 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 iddijanjostikat 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 tieħu jew tirċievi jew it-tifel/tifla tiegħek jieħu/tieħu jew jirċievi/tirċievi din il-mediċina.
- anqas minn 1 mmol (jew 23 mg) ta' **sodium** f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.
- 1.2 mg **propylene glycol** f'1 mL**.** Jekk it-tarbija tiegħek għandha inqas minn 4 ġimgħat, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tagħtiha din il-mediċina, speċjalment jekk it-tarbija qed tingħata mediċini oħra li fihom propylene glycol jew alkoħol.
- **parahydroxybenzoate**: dan jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi (possibbilment ittardjati).

3. Kif għandek tieħu VITRAKVI

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu
Adulti (minn 18-il sena 'l fuq)
- Id-doża rakkomandata ta' VITRAKVI hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek ser jirrevedi d-doża tiegħek u jibdilha kif meħtieġ.

Tfal u adolexxenti
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkula d-doża t-tajba għat-tifel/tifla tiegħek skont it-tul u l-piż tagħhom.
- Id-doża massima rakkomandata hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jirrevedi d-doża u jibdilha kif meħtieġ.

Kif għandek tieħu din il-mediċina
- VITRAKVI jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

- Flimkien ma' din il-mediċina se jkollok bżonn addattatur tal-flixkun (dijametru ta' 28 mm) u siringa li tista' tintuża biex tagħti mediċini mill-ħalq. Uża siringa ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL għal dożi inqas minn 1 mL. Uża siringa ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL għal dożi ta' 1 mL jew aktar.
  - Agħfas l-għatu tal-flixkun u dawru lejn ix-xellug biex tiftaħ il-flixkun.
  - Poġġi l-addattatur tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun u kun ċert li huwa mwaħħal sew.
  - Imbotta l-planġer kompletament fis-siringa u mbagħad poġġi s-siringa fil-fetħa tal-addattatur. Dawwar il-flixkun rasu 'l isfel.
  - Imla s-siringa b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tiġbed il-planġer 'l isfel, imbagħad imbotta l-planġer 'il fuq biex tneħħi kwalunkwe bżieżaq kbar li jinsabu fis-siringa.
  - Iġbed il-planġer 'l isfel sal-marka ugwali għad-doża f'mL preskritta mit-tabib tiegħek.
  - Dawwar il-flixkun rasu 'l fuq u neħħi s-siringa mill-addattatur.
  - Poġġi s-siringa fil-ħalq, tipponta lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn - dan jgħinek tibla' l-mediċina b'mod naturali. Agħfas il-planġer 'il ġewwa bil-mod.
  - Poġġi l-għatu fuq il-flixkun u għalaq il-flixkun sewwa - ħalli l-addattatur fil-flixkun.

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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieħu VITRAKVI aktar milli suppost
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Ħu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu doża ta' VITRAKVI
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu jew jekk tirremetti wara li tieħu din il-mediċina. Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu VITRAKVI
M'għandekx tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tieħu VITRAKVI sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
Jekk ma tkunx tista' tieħu l-mediċina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:
- tħossok sturdut (effett sekondarju komuni ħafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tnemnim, tħossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' ħruq 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' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:
Komuni ħafna (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-demm (anemija)
- sintomi bħal tal-influwenza inkluż id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġigħ fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjien (għeja)
- żieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm
- żieda fil-piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- tista' titbenġel jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (trombożitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- żieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demm (komuni ħafna fit-tfal).

Mhux magħrufa (mhux magħruf kemm iseħħu ta' spiss):
- jista' jkollok taħlita ta' għeja, uġigħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbenġil jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-mediċina.

5. Kif taħżen VITRAKVI

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Ladarba l-flixkun jinfetaħ, trid tuża l-mediċina tiegħek fi żmien 30 ġurnata wara li jinfetaħ.
- Tiħux il-mediċina jekk il-flixkun jew l-għatu bil-kamin tal-flixkun jidher li għandhom xi ħsara jew jidher li ħareġ xi likwidu.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VITRAKVI
Is-sustanza attiva hi larotrectinib.
Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' larotrectinib (bħala sulfate).

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

Ara "VITRAKVI fih li ġej" fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-pakkett
VITRAKVI huwa soluzzjoni orali ċara, safra sa oranġjo.

Kull kartuna fiha flixkun wieħed tal-ħgieġ li ma jinfetaħx mit-tfal li fih 100 mL ta' soluzzjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu.

Fuljett ta' tagħrif: 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 tieħu 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar 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 tieħu 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 tieħu VITRAKVI
3. Kif għandek tieħu VITRAKVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen VITRAKVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu VITRAKVI u għalxiex jintuża

Għalxiex jintuża VITRAKVI
VITRAKVI fih is-sustanza attiva larotrectinib.

Jintuża f'adulti, adolexxenti u tfal biex jittratta tumuri solidi (kanċer) f'diversi partijiet tal-ġisem li huma kkawżati minn bidla fil-ġene NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase).
VITRAKVI jintuża biss meta
- dawn il-kanċers huma avvanzati jew infirxu għal partijiet oħra tal-ġisem jew jekk kirurġija 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 msejħa 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 ġie preskritt għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu VITRAKVI

Tiħux VITRAKVI jekk
- inti allerġiku għal larotrectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

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

Mediċini oħra u VITRAKVI
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem VITRAKVI jew VITRAKVI jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra.
B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- mediċini msejħa itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, troleandomycin, użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterja
- mediċina msejħa ketoconazole, użata biex tittratta s-sindrome ta' Cushing
- mediċini msejħa atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutin, efavirenz, użati biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- mediċina msejħa nefazodone, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċini msejħa phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, użati biex jittrattaw l-epilessija
- mediċina mill-ħxejjex imsejħa St. John's wort, użata biex tittratta d-depressjoni
- mediċina msejħa rifampicin, użata biex tittratta t-tuberkulosi
- mediċina msejħa alfentanil, użata għal serħan minn uġigħ qawwi
- mediċini msejħa ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organu wara trapjant ta' organu
- mediċina msejħa quinidine, użata biex tittratta ritmu tal-qalb mhux normali
- mediċini msejħa dihydroergotamine, ergotamine, użati biex jittrattaw l-migranja
- mediċina msejħa fentanyl, użata biex tittratta uġigħ fit-tul
- mediċina msejħa pimozide, użata biex tikkontrolla movimenti jew ħsejjes involontarji
- mediċina msejħa bupropion biex tgħinek tieqaf tpejjep
- mediċini msejħa repaglinide, tolbutamide, biex inaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm
- mediċina msejħa warfarin li tipprevjeni emboli tad-demm
- mediċina msejħa omeprazole, użata biex tnaqqas l-ammont ta' aċidu magħmul fl-istonku
- mediċina msejħa valsartan, użata biex tgħin tikkontrolla l-pressjoni għolja
- grupp ta' mediċini msejħa statins użati biex jgħinu jbaxxu l-kolesterol
- mediċini ormonali użati għall-kontraċezzjoni, ara s-sezzjoni "kontraċezzjoni - għall-irġiel u għan-nisa" hawn taħt.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 treddigħ
Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
M'għandekx tuża VITRAKVI waqt it-tqala għax l-effett ta' VITRAKVI fuq trabi mhux imwielda mhux magħruf.

Treddigħ
Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina u għal 3 ijiem wara l-aħħar doża. Dan minħabba 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 tieħu din il-mediċina.
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 tieħu VITRAKVI u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża, jekk
- tista' toħrog tqila. Jekk tuża kontraċettivi ormonali, għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal kondom.
- ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toħroġ tqila.

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

Sewqan, użu ta' rota u tħaddim ta' magni
VITRAKVI jista' jġiegħlek tħossok sturdut jew għajjien. Jekk jiġri dan, issuqx, tużax rota u tħaddimx għodda jew magni.

VITRAKVI fih:
- 2 mg **sodium benzoate** f'1 mL.
- anqas minn 1 mmol (jew 23 mg) ta' **sodium** f'kull 5 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu VITRAKVI

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu
Adulti (minn 18-il sena 'l fuq)
- Id-doża rakkomandata ta' VITRAKVI hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek ser jirrevedi d-doża tiegħek u jibdilha kif meħtieġ.

Tfal u adolexxenti
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkalkula d-doża t-tajba għat-tifel/tifla tiegħek skont it-tul u l-piż tagħhom.
- Id-doża massima rakkomandata hija ta' 100 mg (5 mL), darbtejn kuljum.
- It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jirrevedi d-doża u jibdilha kif meħtieġ.

Kif għandek tieħu din il-mediċina
- VITRAKVI jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- M'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

- Flimkien ma' din il-mediċina se jkollok bżonn addattatur tal-flixkun (dijametru ta' 28 mm) u siringa li tista' tintuża biex tagħti mediċini mill-ħalq. Uża siringa ta' 1 mL b'marki ta' 0.1 mL għal dożi inqas minn 1 mL. Uża siringa ta' 5 mL b'marki ta' 0.2 mL għal dożi ta' 1 mL jew aktar.
  - Agħfas l-għatu tal-flixkun u dawru lejn ix-xellug biex tiftaħ il-flixkun.
  - Poġġi l-addattatur tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun u kun ċert li huwa mwaħħal sew.
  - Imbotta l-planġer kompletament fis-siringa u mbagħad poġġi s-siringa fil-fetħa tal-addattatur. Dawwar il-flixkun rasu 'l isfel.
  - Imla s-siringa b'ammont żgħir ta' soluzzjoni billi tiġbed il-planġer 'l isfel, imbagħad imbotta l-planġer 'il fuq biex tneħħi kwalunkwe bżieżaq kbar li jinsabu fis-siringa.
  - Iġbed il-planġer 'l isfel sal-marka ugwali għad-doża f'mL preskritta mit-tabib tiegħek.
  - Dawwar il-flixkun rasu 'l fuq u neħħi s-siringa mill-addattatur.
  - Poġġi s-siringa fil-ħalq, tipponta lejn in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn - dan jgħinek tibla' l-mediċina b'mod naturali. Agħfas il-planġer 'il ġewwa bil-mod.
  - Poġġi l-għatu fuq il-flixkun u għalaq il-flixkun sewwa - ħalli l-addattatur fil-flixkun.

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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieħu VITRAKVI aktar milli suppost
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Ħu l-pakkett tal-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu doża ta' VITRAKVI
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu jew jekk tirremetti wara li tieħu din il-mediċina. Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu VITRAKVI
M'għandekx tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tieħu VITRAKVI sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
Jekk ma tkunx tista' tieħu l-mediċina kif ippreskriviha t-tabib tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:
- tħossok sturdut (effett sekondarju komuni ħafna, jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10), tnemnim, tħossok imtarrax, jew sensazzjoni ta' ħruq 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' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:
Komuni ħafna (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-demm (anemija)
- sintomi bħal tal-influwenza inkluż id-deni, li jistgħu jkunu sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija, lewkopenija)
- dardir jew rimettar
- dijarea
- stitikezza
- uġigħ fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjien (għeja)
- żieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demm
- żieda fil-piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):
- tista' titbenġel jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, li jistgħu jkunu sintomi ta' numru mnaqqas ta' plejtlits (trombożitopenija)
- bidla fit-togħma (*dysgeusia*)
- dgħufija fil-muskoli
- żieda fl-ammont ta' "alkaline phosphatase" fit-testijiet tad-demm (komuni ħafna fit-tfal).

Mhux magħrufa (mhux magħruf kemm iseħħu ta' spiss):
- jista' jkollok taħlita ta' għeja, uġigħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-istonku, nuqqas ta' aptit, dardir jew rimettar, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn tiegħek, tbenġil jew joħroġlok id-demm b'mod aktar faċili, u awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-mediċina.

5. Kif taħżen VITRAKVI

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Ladarba l-flixkun jinfetaħ, trid tuża l-mediċina tiegħek fi żmien 10 ijiem wara li jinfetaħ.
- Tiħux il-mediċina jekk il-flixkun jew l-għatu bil-kamin tal-flixkun jidher li għandhom xi ħsara jew jidher li ħareġ xi likwidu.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih VITRAKVI
Is-sustanza attiva hi larotrectinib.
Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' larotrectinib (bħala sulfate).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- Ilma ppurifikat
- Hydroxypropylbetadex 0.69
- Sucralose (E 955)
- Sodium citrate (E 331)
- Sodium benzoate (E 211)
- Benna tal-frawli
- Citric acid (E 330)

Ara "VITRAKVI fih li ġej" fis-sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher VITRAKVI u l-kontenut tal-pakkett
VITRAKVI huwa soluzzjoni orali bla kulur għal safra jew oranġjo jew ħamra jew tagħti fil-kannella.

Kull kartuna fiha żewġ fliexken tal-ħgieġ li ma jinfetaħx mit-tfal li fihom 50 mL ta' soluzzjoni orali kull wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu.