

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VITRAKVI 25 mg capsule rigide
VITRAKVI 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VITRAKVI 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene larotrectinib solfato equivalente a 25 mg di larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene larotrectinib solfato equivalente a 100 mg di larotrectinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

VITRAKVI 25 mg capsule rigide

Capsula di gelatina rigida bianca opaca, di dimensione 2 (18 mm di lunghezza x 6 mm di larghezza), con la croce BAYER e "LARO 25 mg" stampate in blu sul corpo della capsula.

VITRAKVI 100 mg capsule rigide

Capsula di gelatina rigida bianca, opaca, di dimensione 0 (22 mm di lunghezza x 7 mm di larghezza), con la croce BAYER e "LARO 100 mg" stampate in blu sul corpo della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VITRAKVI in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK*),

- che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità, e
- che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con VITRAKVI deve essere iniziato da medici esperti nella somministrazione di terapie antitumorali.

La presenza della fusione genica di *NTRK* in un campione tumorale deve essere confermata con un test convalidato prima di iniziare il trattamento con VITRAKVI.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg di larotrectinib, due volte al giorno, fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, la dose viene calcolata in base all'area di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA). La dose raccomandata nei pazienti pediatrici è di 100 mg/m² di larotrectinib, due volte al giorno, con un massimo di 100 mg per dose, fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata. I pazienti devono assumere la dose successiva all'ora prevista. Se il paziente vomita dopo aver assunto una dose, non deve assumere un'altra dose di farmaco.

Modifica della dose

Per tutte le reazioni avverse di Grado 2 può essere appropriato proseguire la somministrazione, ma si raccomanda un attento monitoraggio per garantire che non si verifichi un peggioramento della tossicità. I pazienti con aumento di ALT e/o AST di Grado 2 devono effettuare esami di laboratorio seriali ogni una o due settimane dall'osservazione della tossicità di Grado 2 fino alla sua risoluzione, per stabilire se sia necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose del farmaco.

Per le reazioni avverse di Grado 3 o 4:

- VITRAKVI deve essere interrotto fino alla risoluzione della reazione avversa o alla regressione al basale o al Grado 1. In caso di risoluzione entro 4 settimane riprendere il trattamento alla dose corrispondente al primo livello di modifica della dose.
- VITRAKVI deve essere interrotto definitivamente se una reazione avversa non si risolve entro 4 settimane.

Le modifiche di dose raccomandate per VITRAKVI in caso di reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche di dose raccomandate per VITRAKVI in caso di reazioni avverse

Modifica della dose	Pazienti adulti e pediatrici con area di superficie corporea di almeno 1,0 m²	Pazienti pediatrici con area di superficie corporea inferiore a 1,0 m²
Prima	75 mg due volte al giorno	75 mg/m ² due volte al giorno
Seconda	50 mg due volte al giorno	50 mg/m ² due volte al giorno
Terza	100 mg una volta al giorno	25 mg/m ² due volte al giorno

VITRAKVI deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non tollerano VITRAKVI dopo tre modifiche di dose.

Popolazioni particolari

Anziani

Non si raccomanda alcun adattamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La dose iniziale di VITRAKVI deve essere ridotta del 50% nei pazienti con compromissione epatica da moderata (Child-Pugh B) a severa (Child-Pugh C). Non è raccomandato alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4

Se è necessaria la co-somministrazione con un potente inibitore di CYP3A4, la dose di VITRAKVI deve essere ridotta del 50%. Dopo che il trattamento con l'inibitore è stato interrotto per un periodo pari a 3-5 emivite di eliminazione, la somministrazione di VITRAKVI deve essere ripresa alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con l'inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

VITRAKVI è per uso orale.

VITRAKVI è disponibile sotto forma di capsula o soluzione orale; le formulazioni hanno biodisponibilità orale equivalente e possono essere usate in modo intercambiabile.

Informare il paziente di deglutire la capsula intera con un bicchiere d'acqua. A causa del suo gusto amaro, la capsula non deve essere aperta, masticata o frantumata.

Le capsule possono essere assunte indipendentemente dai pasti, ma non devono essere assunte con pompelmo o succo di pompelmo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia nei diversi tipi di tumore

Il beneficio di VITRAKVI è stato stabilito attraverso studi clinici a braccio singolo che comprendono un campione relativamente piccolo di pazienti i cui tumori presentano fusioni geniche *NTRK*. Gli effetti favorevoli di VITRAKVI sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta globale e della durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore e delle alterazioni geniche concomitanti (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, VITRAKVI deve essere utilizzato solo in assenza di opzioni terapeutiche per le quali sia stato stabilito un beneficio clinico, o quando tali opzioni terapeutiche siano esaurite (ovvero in assenza di opzioni terapeutiche soddisfacenti).

Reazioni neurologiche

Nei pazienti trattati con larotrectinib sono state segnalate reazioni neurologiche quali capogiro, disturbi dell'andatura e parestesia (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte delle reazioni neurologiche sono insorte entro i primi tre mesi di trattamento. A seconda della severità e della persistenza dei sintomi occorre valutare la sospensione, la riduzione o l'interruzione della somministrazione di VITRAKVI (vedere paragrafo 4.2).

Aumento delle transaminasi

Nei pazienti trattati con larotrectinib sono stati segnalati aumenti di ALT e AST (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli aumenti di ALT e AST si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento.

La funzionalità epatica deve essere monitorata, inclusa la determinazione di ALT e AST, prima della prima dose e mensilmente nei primi 3 mesi di trattamento, quindi a intervalli periodici durante il trattamento, con maggiore frequenza nei pazienti che presentano un aumento delle transaminasi. Il trattamento con VITRAKVI deve essere sospeso o interrotto definitivamente a seconda della severità del peggioramento della funzionalità epatica. In caso di sospensione, la dose di VITRAKVI deve essere modificata quando il trattamento viene ripreso (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con induttori di CYP3A4/P-gp

La co-somministrazione di potenti o moderati induttori di CYP3A4/P-gp e VITRAKVI deve essere evitata a causa di un rischio di esposizione ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Contracezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Informare gli uomini potenzialmente fertili, con una partner in età fertile non in gravidanza, di adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altre sostanze su larotrectinib

Effetto degli inibitori di CYP3A, P-gp e BCRP su larotrectinib

Larotrectinib è un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A, della glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). La co-somministrazione di VITRAKVI con potenti inibitori di CYP3A e inibitori di P-gp e BCRP (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo o pompelmo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib (vedere paragrafo 4.2).

I dati clinici in soggetti adulti sani mostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con itraconazolo (un potente inibitore di CYP3A e inibitore di P-gp e BCRP) 200 mg una volta al giorno per 7 giorni ha provocato un aumento della C_{max} e dell'AUC di larotrectinib rispettivamente di 2,8 volte e di 4,3 volte.

I dati clinici in soggetti adulti sani mostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con una singola dose di 600 mg di rifampicina (un inibitore di P-gp e BCRP) ha provocato un aumento della C_{max} e dell'AUC di larotrectinib, rispettivamente, di 1,8 volte e di 1,7 volte.

Effetti degli induttori di CYP3A e P-gp su larotrectinib

La co-somministrazione di VITRAKVI con potenti o moderati induttori di CYP3A e di P-gp (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina o Erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con rifampicina (un potente induttore di CYP3A e di P-gp) 600 mg due volte al giorno per 11 giorni ha provocato una riduzione della C_{max} e dell'AUC di larotrectinib, rispettivamente, del 71% e del 81%. Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di un induttore moderato, ma si prevede una diminuzione dell'esposizione di larotrectinib.

Effetti di larotrectinib su altre sostanze

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP3A

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di VITRAKVI (100 mg due volte al giorno per 10 giorni) ha provocato un aumento di 1,7 volte della C_{max} e dell'AUC di midazolam orale in confronto al solo midazolam, suggerendo che larotrectinib sia un debole inibitore di CYP3A.

Procedere con cautela in caso di uso concomitante di substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus o tacrolimus) nei pazienti che assumono VITRAKVI. Se nei pazienti che assumono VITRAKVI è richiesto l'uso concomitante di questi substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto, può essere necessario ridurre la dose dei substrati di CYP3A a causa delle reazioni avverse.

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP2B6

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib induce CYP2B6. La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz) può ridurre l'esposizione.

Effetti di larotrectinib su altri substrati di trasportatori

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib è un inibitore di OATP1B1. Non sono stati condotti studi clinici per valutare le interazioni con i substrati di OATP1B1. Non si può quindi escludere che la co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di OATP1B1 (ad es.: valsartan, statine) possa aumentarne l'esposizione.

Effetti di larotrectinib sui substrati degli enzimi regolati da PXR

Studi *in vitro* indicano che larotrectinib può indurre gli enzimi regolati da PXR (ad es.: la famiglia CYP2C e UGT). La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (ad es.: repaglinide, warfarin, tolbutamide od omeprazolo) può ridurre la loro esposizione.

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Sulla base del suo meccanismo d'azione, quando larotrectinib viene somministrato a donne in gravidanza non può essere escluso il rischio di danni fetali. Effettuare un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con VITRAKVI.

Informare le donne potenzialmente fertili di adottare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose. Poiché non è attualmente noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

Informare gli uomini potenzialmente fertili, con una partner in età fertile non in gravidanza, di adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di larotrectinib in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di VITRAKVI durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se larotrectinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con VITRAKVI e nei 3 giorni successivi all'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di larotrectinib sulla fertilità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute non sono stati osservati effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VITRAKVI altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti che ricevevano larotrectinib sono stati segnalati capogiri e affaticamento, soprattutto di Grado 1 e 2 durante i primi 3 mesi di trattamento. Questi effetti possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari durante questo periodo. Informare i pazienti di non guidare veicoli e usare macchinari fino a quando non siano ragionevolmente certi che la terapia con VITRAKVI non abbia effetti negativi (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di VITRAKVI è stata valutata in 125 pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK che hanno partecipato ad uno dei tre studi clinici: gli Studi 1, 2 ("NAVIGATE") e 3 ("SCOUT"). La mediana del periodo di trattamento per la popolazione totale valutabile ai fini della sicurezza è stata di 7,4 mesi (intervallo: da 0,03 a 40,7). La popolazione valutabile ai fini della sicurezza comprendeva pazienti con un'età mediana di 45 anni (intervallo: 0,1; 80) il 30% dei quali era costituito da pazienti pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco più comuni ($\geq 20\%$) di VITRAKVI in ordine di frequenza decrescente sono state: affaticamento (32%), aumento di ALT (31%), capogiro (30%), aumento di AST (29%), stipsi (29%), nausea (26%), anemia (24%) e vomito (20%).

La maggior parte delle reazioni avverse era di Grado 1 o 2. Il Grado 4 è stato il più alto segnalato per le reazioni avverse: riduzione della conta dei neutrofili (1,6%) e aumento di ALT ($< 1\%$). Il Grado 3 è stato il più alto segnalato per le reazioni avverse: anemia, aumento di peso, affaticamento, aumento di AST, capogiro, parestesia, nausea, mialgia e riduzione della conta leucocitaria. Tutte le reazioni avverse segnalate di Grado 3 si sono manifestate in meno del 5% dei pazienti, ad eccezione dell'anemia (7%).

L'interruzione permanente del trattamento con VITRAKVI per la comparsa di reazioni avverse, indipendentemente dall'attribuzione, si è verificata nel 3% dei pazienti (un caso ciascuno di aumento di ALT, aumento di AST, perforazione intestinale, ittero, ostruzione dell'intestino tenue). La maggior parte delle reazioni avverse che hanno portato a una riduzione della dose si è verificata nei primi tre mesi di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti trattati con VITRAKVI sono riportate nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi.

Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK trattati con VITRAKVI alla dose raccomandata (n=125)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Tutti i gradi	Gradi 3 e 4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	
	Comune		Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) ^a Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Parestesia	
	Comune	Disturbi dell'andatura	Capogiro Parestesia
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Vomito	
	Comune	Disgeusia	Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Debolezza muscolare	
	Comune		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	
	Comune		Affaticamento
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)	
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) ^a Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)

^a Sono state segnalate reazioni di Grado 4

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti pediatrici affetti da tumore positivo per fusione TRK trattati con VITRAKVI alla dose raccomandata (n=37); tutti i Gradi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Neonati e bambini piccoli (n=14)^a	Bambini (n=15)^b	Adolescenti (n=8)^c	Pazienti pediatrici (n=37)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune			Capogiro Parestesia	
	Comune		Parestesia Disturbi dell'andatura		Capogiro Parestesia Disturbi dell'andatura
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Vomito	Nausea Stipsi Vomito	Nausea Vomito	Nausea Stipsi Vomito
	Comune		Disgeusia		Disgeusia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune			Mialgia Debolezza muscolare	
	Comune		Mialgia		Mialgia Debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	Affaticamento		Affaticamento
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue			

- ^a Neonati/bambini piccoli (da 28 giorni a 23 mesi): è stata segnalata una reazione di Grado 4 riguardante la riduzione della conta neutrofila (neutropenia). Le reazioni di Grado 3 comprendevano due casi di riduzione della conta neutrofila (neutropenia) e un caso di anemia.
- ^b Bambini (da 2 a 11 anni): non sono state segnalate reazioni di Grado 4. Un caso di Grado 3 è stato segnalato per diminuzione della conta neutrofila (neutropenia), parestesia, mialgia, aumento di peso (aumento di peso anomalo).
- ^c Adolescenti (da 12 a <18 anni): non sono state segnalate reazioni di Grado 3 e 4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni neurologiche

Nella banca dati globale relativa ai dati di sicurezza (n=125), il massimo Grado osservato per le reazioni neurologiche è stato il Grado 3, riscontrato in tre pazienti (2%) e comprendeva capogiro (un paziente, <1%) e parestesia (due pazienti, 1,6%). L'incidenza complessiva è stata del 30% per capogiro, del 10% per la parestesia e del 3% per i disturbi dell'andatura. Le reazioni neurologiche che hanno portato a una modifica della dose comprendevano capogiro (2%). Nessuna di queste reazioni avverse ha richiesto l'interruzione del trattamento. In tutti i casi, i pazienti nei quali si è osservata una evidente attività antitumorale e per i quali si è resa necessaria una riduzione della dose, hanno potuto proseguire il trattamento con una dose e/o uno schema di somministrazione ridotto (vedere paragrafo 4.4).

Aumento delle transaminasi

Nella banca dati globale relativa ai dati di sicurezza (n=125), il massimo Grado osservato di aumento delle transaminasi è stato un aumento di ALT di Grado 4 in 1 paziente (<1%). Aumenti di ALT e AST di Grado 3 sono stati osservati, rispettivamente, in 3 (2%) e 2 (2%) pazienti. La maggior parte degli aumenti di Grado 3 si è manifestata temporaneamente nel primo o secondo mese di trattamento ed è regredita al Grado 1 entro i mesi 3-4. Aumenti di ALT e AST di Grado 2 sono stati osservati, rispettivamente, in 9 (7%) e 6 (5%) pazienti; aumenti di ALT e AST di Grado 1 sono stati osservati, rispettivamente, in 26 (21%) e 28 (22%) pazienti.

Aumenti di ALT e AST tali da indurre un aggiustamento posologico si sono verificati, rispettivamente, in 7 (6%) pazienti e 6 (5%) pazienti (vedere paragrafo 4.4). Nessun paziente ha interrotto definitivamente la somministrazione del farmaco a causa di aumenti di ALT e AST di Grado 3-4.

Ulteriori informazioni per popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Dei 125 pazienti trattati con VITRAKVI, 37 (30%) pazienti erano di età compresa tra 28 giorni e 18 anni. Di questi 37 pazienti, il 38% era di età compresa tra 28 giorni e <2 anni (n=14), il 41% era di età compresa tra 2 anni e <12 anni (n=15) e il 22% era di età compresa tra 12 anni e <18 anni (n=8). Il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica (< 18 anni) in termini di reazioni avverse segnalate è risultato coerente con quello osservato nella popolazione adulta. La maggior parte delle reazioni avverse ha avuto una severità di Grado 1 o 2 (vedere Tabella 3) e si è risolta senza modifiche della dose o interruzione di VITRAKVI. Le reazioni avverse quali vomito (35% vs. 14% negli adulti), riduzione della conta leucocitaria (22% vs. 9% negli adulti), riduzione della conta neutrofila (30% vs. 7% negli adulti), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (14% vs. 2% negli adulti) e aumento delle transaminasi (ALT 41% vs. 27% negli adulti e AST 35% vs. 26% negli adulti) sono state più frequenti nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Anziani

Dei 125 pazienti della popolazione totale valutabile ai fini della sicurezza che hanno ricevuto VITRAKVI, 28 (22%) pazienti erano di età pari o superiore a 65 anni e 8 (6%) pazienti erano di età pari o superiore a 75 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani (≥ 65 anni) è coerente con quello osservato nei pazienti più giovani (< 65 anni). Le reazioni avverse quali disturbi della deambulazione (17% vs. 3% nei pazienti sotto i 65 anni) e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (4% vs. 2% nei pazienti sotto i 65 anni) erano più frequenti nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riguardo al sovradosaggio con VITRAKVI è limitata. I sintomi del sovradosaggio non sono noti. In caso di sovradosaggio, i medici devono ricorrere a misure generali di supporto e trattare i sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici e immunomodulatori, antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE53

Meccanismo d'azione

Larotrectinib è un inibitore selettivo del recettore della tropomiosina chinasi (*Tropomyosin Receptor Kinase*, TRK), competitivo per l'adenosina trifosfato (ATP), appositamente disegnato in modo da escludere un'attività sulle chinasi *off-target*. Il target di larotrectinib è la famiglia di proteine TRK, comprendente TRKA, TRKB e TRKC, codificate rispettivamente dai geni *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*. In un ampio pannello di saggi di purificazione enzimatica, larotrectinib ha inibito TRKA, TRKB e TRKC con valori di IC₅₀ di 5-11 nM. L'unica altra attività chinasica si è manifestata a concentrazioni 100 volte superiori. In modelli tumorali *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib ha dimostrato attività antitumorale nelle cellule con attivazione costitutiva delle proteine TRK derivanti da fusioni geniche, delezione di un dominio regolatorio delle proteine, oppure in cellule con sovraespressione delle proteine TRK.

Le fusioni geniche *in-frame* conseguenti a riarrangiamenti cromosomici dei geni umani *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3* portano alla formazione di proteine di fusione TRK oncogeniche. Queste nuove proteine chimeriche oncogeniche presentano un'espressione aberrante e un'attività chinasica costitutiva, che attiva le vie di trasmissione del segnale situate a valle e coinvolte nella proliferazione e sopravvivenza cellulare, con conseguente sviluppo di tumori positivi per fusione TRK.

Sono state osservate mutazioni da resistenza acquisita dopo progressione al trattamento con inibitori di TRK. Larotrectinib ha dimostrato un'attività minima su linee cellulari con mutazioni puntiformi nel dominio chinasico TRKA, inclusa la mutazione da resistenza acquisita, clinicamente identificata, G595R. Le mutazioni puntiformi nel dominio chinasico, TRKC con resistenza acquisita, clinicamente identificata, a larotrectinib includono G623R, G696A e F617L.

Il meccanismo molecolare che provoca resistenza primaria a larotrectinib non è noto. Non è quindi noto se la presenza di un driver oncogenico concomitante, in aggiunta ad una fusione genica *NTRK*, influisca sull'efficacia dell'inibizione TRK. L'impatto misurato di eventuali alterazioni genomiche concomitanti sull'efficacia di larotrectinib è riportato di seguito (vedere Efficacia clinica).

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In 36 soggetti adulti sani che ricevevano dosi singole comprese tra 100 mg e 900 mg, VITRAKVI non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

La dose di 200 mg corrisponde all'esposizione massima (C_{max}) simile a quella osservata con larotrectinib 100 mg BID allo stato stazionario. Con la somministrazione di VITRAKVI è stata osservata una riduzione dell'intervallo QTcF, con un effetto massimo medio riscontrato tra 3 e 24 ore dopo C_{max} , con una riduzione della media geometrica del valore QTcF rispetto al basale di -13,2 msec (intervallo da -10 a -15,6 msec). Non è stata stabilita la rilevanza clinica di questo risultato.

Efficacia clinica

Riassunto degli studi

L'efficacia e la sicurezza di VITRAKVI sono state valutate in tre studi clinici multicentrici, in aperto, a braccio singolo, in pazienti oncologici adulti e pediatrici (Tabella 4). Gli studi erano ancora in corso al momento dell'approvazione.

Pazienti con e senza fusione genica *NTRK* documentata hanno potuto partecipare allo Studio 1 e allo Studio 3 ("SCOUT"). I pazienti arruolati nello Studio 2 ("NAVIGATE") erano affetti da un tumore positivo per fusione TRK documentata. L'analisi primaria aggregata di efficacia include 93 pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK arruolati in tutti e tre gli studi, malattia misurabile secondo i criteri RECIST v1.1, un tumore primitivo non del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che hanno ricevuto almeno una dose di larotrectinib. Questi pazienti dovevano aver ricevuto in precedenza una terapia standard appropriata per il proprio tipo di tumore e stadio di malattia, o avrebbero dovuto sottoporsi, a giudizio dello sperimentatore, a un intervento chirurgico radicale (come amputazione di un arto, resezione facciale o procedura che induce paralisi), o non avrebbero verosimilmente tollerato o tratto un beneficio clinico significativo dalle terapie convenzionali disponibili per la malattia in stadio avanzato da cui erano affetti. Le misure dell'endpoint principale di efficacia sono state il tasso di risposta complessiva (*Overall Response Rate*, ORR) e la durata della risposta (*Duration Of Response*, DOR), determinati in cieco da un comitato di valutazione indipendente (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC).

Inoltre, 9 pazienti con tumore primitivo del SNC e malattia misurabile al basale sono stati trattati nello Studio 2 ("NAVIGATE") e nello Studio 3 ("SCOUT"). Tutti i pazienti con tumore primitivo del SNC avevano ricevuto una terapia antitumorale precedente (intervento chirurgico, radioterapia e/o precedente terapia sistemica). Le risposte tumorali sono state determinate dallo sperimentatore in base ai criteri RANO o RECIST v1.1.

L'identificazione delle fusioni geniche *NTRK* si è basata sui seguenti test molecolari: sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) utilizzato in 98 pazienti, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) utilizzata in 1 paziente e ibridazione fluorescente *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) utilizzata in 6 pazienti, effettuati di routine in laboratori certificati.

Tabella 4: Studi clinici che hanno contribuito alle analisi di efficacia in tumori solidi primitivi del SNC

Nome e disegno dello studio e popolazione di pazienti	Dose e forma farmaceutica	Tipi di tumore inclusi nell'analisi di efficacia	n
Studio 1 NCT02122913 • Studio di fase 1, in aperto, di aumento ed espansione della dose; nella fase di espansione, i tumori dovevano presentare una fusione genica <i>NTRK</i> • Pazienti adulti (≥ 18 anni) con tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>	Dosi fino a 200 mg una o due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Ghiandola salivare (n=3) GIST (n=2) ^a NSCLC (n=1) ^c Sarcoma dei tessuti molli (n=1) Tiroide (n=1)	8
Studio 2 “NAVIGATE” NCT02576431 • Studio multicentrico internazionale di fase 2, in aperto, “basket” • Pazienti adulti e pediatrici ≥ 12 anni con tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>	100 mg due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Ghiandola salivare (n=14) Tiroide (n=9) ^b Sarcoma dei tessuti molli (n=9) Colon-retto (n=6) Melanoma (n=6) NSCLC (n=5) ^{b, c} Tumore primitivo del SNC (n=4) GIST (n=2) ^a Biliare (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Appendice (n=1) Mammella (n=1) Sarcoma osseo (n=1) Pancreas (n=1)	62
Studio 3 “SCOUT” NCT02637687 • Studio multicentrico internazionale di fase 1/2, in aperto, di aumento ed espansione della dose; nella coorte della fase 2 di espansione dovevano essere presenti tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>, incluso il fibrosarcoma infantile localmente avanzato • Pazienti pediatrici da ≥ 1 mese a 21 anni con tumori avanzati o tumori primitivi del SNC	Dosi fino a 100 mg/m ² due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Fibrosarcoma infantile (n=13) Sarcoma dei tessuti molli (n=11) Tumore primitivo del SNC (n=5) Sarcoma osseo (n=1) Nefroma mesoblastico congenito (n=1) Melanoma (n=1)	32
Numero totale di pazienti (n)*			102

* comprende 93 pazienti con valutazione della risposta tumorale da parte del comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) e 9 pazienti con tumori primitivi del SNC (inclusi glioma, glioblastoma e astrocitoma) con valutazione della risposta tumorale da parte dello sperimentatore

^a GIST: tumore stromale gastrointestinale (*Gastrointestinal Stromal Tumour*)

^b metastasi cerebrali osservate in un paziente con tumore della tiroide, un paziente con NSCLC e un paziente con SCLC

^c NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

^d SCLC: carcinoma polmonare a piccole cellule (*Small Cell Lung Cancer*)

Le caratteristiche al basale dell'insieme dei 93 pazienti affetti da tumori solidi con fusione genica *NTRK* erano le seguenti: età mediana 41 anni (intervallo 0,1-78 anni); 30% < 18 anni e 70% ≥ 18 anni; 70% bianchi e 53% di sesso maschile; ECOG PS 0-1 (89%) o 2 (11%). Il novantasette per cento dei

pazienti era già stato sottoposto a terapia antitumorale, definita come intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica. Di questi, il 77% aveva ricevuto una terapia sistemica, con una mediana di 1 precedente regime di trattamento sistemico. Il ventitré per cento di tutti i pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia sistemica precedente.

I tipi di tumore più comuni erano il sarcoma dei tessuti molli (23%), il tumore delle ghiandole salivari (18%), il fibrosarcoma infantile (14%), il carcinoma della tiroide (11%), il carcinoma polmonare e il melanoma (8% ciascuno) e il carcinoma del colon (6%).

Le caratteristiche al basale dei 9 pazienti affetti da tumori primitivi del SNC con fusione genica *NTRK* determinata dallo sperimentatore erano le seguenti: età mediana 12 anni (intervallo 2-79 anni); 6 pazienti di età < 18 anni e 3 pazienti di età ≥ 18 anni, 8 pazienti bianchi e 5 pazienti di sesso maschile; ECOG PS 0-1 (8 pazienti) o 2 (1 paziente). Tutti i pazienti erano già stati sottoposti a terapia antitumorale, definita come intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica, con una mediana di 1 precedente regime di trattamento sistemico.

Risultati di efficacia

I risultati di efficacia aggregati per il tasso di risposta complessiva, la durata della risposta e il tempo alla prima risposta, nella popolazione dell'analisi primaria (n=93) e con aggiunta *post-hoc* dei tumori primitivi del SNC (n=9) risultante in una popolazione aggregata (n=102), sono riportati nella Tabella 5 e nella Tabella 6.

Tabella 5: Risultati di efficacia aggregati in tumori solidi, tumori primitivi del SNC esclusi e inclusi

Parametro di efficacia	Analisi in tumori solidi esclusi i tumori primitivi del SNC (n=93) ^a	Analisi in tumori solidi inclusi i tumori primitivi del SNC (n=102) ^{a, b}
Tasso di risposta complessiva (ORR) % (n) [IC 95%]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57; 76]
Risposta completa (CR)	16% (15)	15% (15)
Risposta chirurgica completa ^c	1% (1)	1% (1)
Risposta parziale (PR)	55% (51)	51% (52)
Tempo alla prima risposta (mediana, mesi) [intervallo]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Durata della risposta (mediana, mesi) [intervallo] % con durata ≥ 6 mesi % con durata ≥ 12 mesi	NR [1,6+; 38,7+] 88% 75%	NR [1,6+; 38,7+] 88% 75%

NR: non raggiunto

+ significa in corso

^a Analisi del comitato di valutazione indipendente secondo RECIST v1.1 per i tumori solidi, ad eccezione dei tumori primitivi del SNC (93 pazienti).

^b Valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RANO o RECIST v1.1 per i tumori primitivi del SNC (9 pazienti).

^c Paziente pediatrico (6 mesi di età all'arruolamento) con fibrosarcoma infantile localmente avanzato non resecabile con risposta chirurgica completa.

Tabella 6: Tasso di risposta complessiva e durata della risposta per tipo di tumore

Tipo di tumore	Pazienti (n=102)	ORR		DOR	
		%	IC 95%	≥ 12 mesi	Intervallo (mesi)
Sarcoma dei tessuti molli ^a	21	81%	58%; 95%	78%	1,9+; 38,7+
Ghiandola salivare ^a	17	88%	64%; 99%	91%	3,7+; 33,7+
Fibrosarcoma infantile ^a	13	92%	64%; 100%	60%	1,6+; 17,3+
Tiroide ^a	10	70%	35%; 93%	86%	3,7; 29,8+
Neoplasie del SNC ^b	9	11%	0%; 48%	NR	2,0+
Polmone ^a	7	71%	29%; 96%	75%	7,4+; 25,8+
Melanoma ^a	7	43%	10%; 82%	50%	1,9+; 23,2+
Colon ^a	6	33%	4%; 78%	NR	5,6; 9,2+
Tumore stromale gastrointestinale ^a	4	100%	40%; 100%	67%	7,4+; 20,0+
Sarcoma osseo ^a	2	50%	1%; 99%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^a	2	SD, NS	NP	NP	NP
Nefroma mesoblastico congenito ^a	1	100%	3%; 100%	NR	9,8+
Appendice ^a	1	SD	NP	NP	NP
Mammella ^{a, c}	1	PD	NP	NP	NP
Pancreas ^a	1	SD	NP	NP	NP

DOR: durata della risposta (*Duration Of Response*)

NP: non pertinente a causa del numero ridotto o dell'assenza di risposta

NS: non stimabile

NR: non raggiunto

PD: malattia progressiva (*Progressive Disease*)

SD: malattia stabile (*Stable Disease*)

+ indica una risposta in corso

^a analisi del comitato di valutazione indipendente secondo RECIST v1.1

^b i pazienti con un tumore primitivo del SNC sono stati valutati dallo sperimentatore secondo i criteri RANO o RECIST v1.1

^c non secretorio

Data la rarità delle neoplasie positive per fusione TRK, i pazienti studiati presentano differenti istotipi tumorali, con un numero limitato di pazienti per alcuni di essi, causando incertezza nella stima del ORR per tipo di tumore. L'ORR nella popolazione totale può non riflettere la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

Nella sottopopolazione adulta (n=65), l'ORR è stato del 68%. Nella sottopopolazione pediatrica (n=28), l'ORR è stato dell'82%.

In 85 pazienti sottoposti ad un'ampia caratterizzazione molecolare prima del trattamento con larotrectinib, l'ORR è stata del 58% in 48 pazienti che presentavano altre alterazioni genomiche in aggiunta alla fusione genica *NTRK*, e del 84% in 37 pazienti che non presentavano ulteriori alterazioni genomiche.

Analisi aggregata primaria

L'analisi aggregata primaria era costituita da 93 pazienti e non includeva i tumori primitivi del SNC. La mediana del periodo di trattamento, basata sul *cut-off* luglio 2018, è stata di 12,1 mesi (intervallo: da 0,66 a 40,7 mesi). Il cinquantadue per cento dei pazienti ha ricevuto VITRAKVI per 12 mesi o più e il 30% ha ricevuto VITRAKVI per 18 mesi o più, con follow-up in corso al momento dell'analisi. Al momento dell'analisi, la mediana della durata della risposta non era ancora stata raggiunta, il 75% dei pazienti presentava una risposta in corso, con una percentuale stimata di risposta ≥ 6 mesi pari all'88% e una percentuale di risposta ≥12 mesi pari al 75%. L'ottantotto per cento (88%) [IC 95%: 81;

95] dei pazienti trattati era in vita un anno dopo l'inizio della terapia. La sopravvivenza mediana libera da progressione non era stata ancora raggiunta al momento dell'analisi.

La variazione mediana delle dimensioni del tumore, nell'analisi aggregata primaria, è stata una riduzione del 66%.

Pazienti con tumori primitivi del SNC

Al momento del *cut-off* dei dati, 8 dei 9 pazienti arruolati con tumori primitivi del SNC erano valutabili in termini di risposta determinata dallo sperimentatore. Una risposta parziale è stata osservata in 1 paziente. Al momento del *cut-off* dei dati, la durata del trattamento era compresa tra 2,8 e 9,2 mesi e il trattamento era ancora in corso in 6 pazienti su 9.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti oncologici che ricevevano VITRAKVI capsule, i livelli plasmatici massimi (C_{max}) di larotrectinib sono stati raggiunti approssimativamente 1 ora dopo la somministrazione. L'emivita ($t_{1/2}$) è di circa 3 ore e lo stato stazionario è raggiunto entro 8 giorni, con un accumulo sistemico di 1,6 volte. Alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno, la media aritmetica allo stato stazionario ($\pm$ deviazione standard) della C_{max} e dell'AUC giornaliera negli adulti è stata, rispettivamente, di 914 ± 445 ng/mL e 5.410 ± 3.813 ng*h/mL. Gli studi *in vitro* indicano che larotrectinib non è un substrato né di OATP1B1, né di OATP1B3.

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti e verosimilmente non ha effetti sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib non inibisce i trasportatori BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti e verosimilmente non ha effetti sulla clearance dei substrati di questi trasportatori.

Assorbimento

VITRAKVI è disponibile sotto forma di capsula e soluzione orale.

La biodisponibilità media assoluta di larotrectinib è stata del 34% (intervallo: da 32% a 37%) dopo una singola dose orale da 100 mg. In soggetti adulti sani, l'AUC di larotrectinib nella formulazione soluzione orale è stata simile a quella della capsula, mentre la C_{max} è stata maggiore del 36% con la soluzione orale.

La C_{max} di larotrectinib è stata ridotta del 35% circa e non è stato riscontrato alcun effetto sull'AUC nei soggetti sani ai quali è stato somministrato VITRAKVI dopo un pasto ricco di lipidi e altamente calorico in confronto alla C_{max} e all'AUC dopo un digiuno dalla sera precedente.

Effetti delle sostanze che innalzano il pH gastrico su larotrectinib

La solubilità di larotrectinib è pH-dipendente. Gli studi *in vitro* dimostrano che, in volumi di liquido rilevanti per il tratto gastrointestinale (GI), larotrectinib è totalmente solubile nell'intero intervallo di pH del tratto GI. Pertanto, è improbabile che le sostanze che modificano il pH abbiano effetti su larotrectinib.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di larotrectinib in soggetti adulti sani è stato di 48 L dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante e.v. in associazione a una dose orale di 100 mg, indicando una distribuzione moderata dal plasma ai tessuti. Il legame di larotrectinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è stato del 70% circa ed è stato indipendente dalla concentrazione del farmaco. Il rapporto di concentrazione ematica-plasmatica è stato di circa 0,9.

Biotrasformazione

In vitro larotrectinib viene metabolizzato prevalentemente da CYP3A4/5. Dopo somministrazione orale di una dose singola da 100 mg di larotrectinib radiomarcato in soggetti adulti sani, i principali componenti radioattivi circolanti sono stati larotrectinib immutato (19%) e un O-glucuronide derivante dalla perdita della frazione idrossipirrolidina-urea (26%).

Eliminazione

L'emivita di larotrectinib nel plasma dei pazienti oncologici che hanno ricevuto 100 mg di VITRAKVI due volte al giorno è stata di circa 3 ore. La clearance (CL) media di larotrectinib è stata di circa 34 L/h dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante e.v. in associazione a una dose orale di 100 mg di VITRAKVI.

Escrezione

Dopo somministrazione orale di 100 mg di larotrectinib radiomarcato in soggetti adulti sani, il 58% della radioattività somministrata è stato riscontrato nelle feci e il 39% nelle urine, e dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante in associazione a una dose orale di 100 mg di larotrectinib, il 35% della radioattività somministrata è stato riscontrato nelle feci e il 53% è stato riscontrato nelle urine. La frazione escreta sotto forma di farmaco immutato nelle urine è stata del 29% dopo una dose e.v. di microtracciante, indicando come l'escrezione renale diretta sia responsabile del 29% della clearance totale.

Linearità / Non linearità

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di larotrectinib dopo una dose singola nei soggetti adulti sani erano proporzionali alla dose fino a 400 mg e leggermente più che proporzionali alla dose a dosi comprese tra 600 e 900 mg.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione l'esposizione (C_{max} e AUC) nei pazienti pediatrici (da 1 mese a <3 mesi d'età) alla dose raccomandata di 100 mg/m², con un massimo di 100 mg BID, è stata 3 volte più alta rispetto agli adulti (≥ 18 anni di età) che ricevevano la dose di 100 mg BID. Alla dose raccomandata la C_{max} nei pazienti pediatrici (da ≥ 3 mesi a <12 anni di età) era più alta rispetto agli adulti, ma l'AUC era simile a quella degli adulti. Per i pazienti pediatrici di età superiore ai 12 anni, la dose raccomandata è probabile che dia C_{max} e AUC simili a quelli osservati negli adulti.

I dati che definiscono l'esposizione nei bambini piccoli (da 1 mese a <6 anni di età) alla dose raccomandata sono limitati (n=33).

Anziani

I dati negli anziani sono limitati. Sono disponibili dati farmacocinetici soltanto in 2 pazienti sopra i 65 anni.

Pazienti con compromissione epatica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C) e in soggetti adulti sani di controllo con funzione epatica normale, abbinati per età, indice di massa corporea e sesso. Tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di 100 mg di larotrectinib. Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa è stato osservato un aumento, rispettivamente, di 1,3, di 2 e di 3,2 volte dell' AUC_{0-inf} di larotrectinib rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La C_{max} è aumentata leggermente, rispettivamente di 1,1, di 1,1 e di 1,5 volte.

Pazienti con compromissione renale

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in soggetti dializzati con malattia renale in stadio terminale e in soggetti adulti sani di controllo con funzione renale normale, abbinati per età, indice di massa corporea e sesso. Tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di 100 mg di larotrectinib. Nei soggetti con compromissione renale è stato osservato un aumento, rispettivamente, di 1,25 e 1,46 volte della C_{max} e dell' AUC_{0-inf} di larotrectinib rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Altre popolazioni particolari

Il sesso non sembra aver influito sulla farmacocinetica di larotrectinib in misura clinicamente significativa. Non erano disponibili dati sufficienti per studiare un potenziale effetto della razza sull'esposizione sistemica di larotrectinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

La tossicità sistemica è stata determinata in studi condotti con una somministrazione orale giornaliera in ratti e scimmie per una durata massima di 3 mesi. Lesioni cutanee che hanno portato a limitazioni della dose sono state osservate soltanto nel ratto e sono state le principali responsabili di mortalità e morbidità. Nella scimmia non sono state osservate lesioni cutanee.

Segni clinici di tossicità gastrointestinale hanno portato a limitazioni della dose nella scimmia. Nel ratto è stata osservata una tossicità severa (STD10) a dosi corrispondenti a 1-2 volte l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. Nella scimmia non è stata osservata alcuna tossicità sistemica rilevante a dosi corrispondenti a > 10 volte l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Embriotossicità / Teratogenicità

Larotrectinib non si è dimostrato teratogeno o embriotossico dopo somministrazione giornaliera durante il periodo dell'organogenesi nei ratti e nei conigli in gravidanza a dosi materno-tossiche, corrispondenti a 32 volte (ratto) e 16 volte (coniglio) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. In entrambe le specie, larotrectinib attraversa la placenta.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di fertilità con larotrectinib. Negli studi di tossicità di 3 mesi, larotrectinib non ha avuto effetti istologici sugli organi riproduttivi maschili nel ratto e nella scimmia alle massime dosi studiate, corrispondenti a circa 7 volte (ratti di sesso maschile) e 10 volte (scimmie di sesso maschile) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. Inoltre, larotrectinib non ha avuto effetti sulla spermatogenesi nel ratto.

In uno studio a dosi ripetute di 1 mese condotto nel ratto sono stati osservati meno corpi lutei, un aumento dell'incidenza di anestro e una riduzione del peso dell'utero con atrofia uterina; questi effetti sono stati reversibili. Negli studi di tossicità di 3 mesi non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi femminili nel ratto e nella scimmia a dosi corrispondenti a circa 3 volte (ratti di sesso femminile) e 17 volte (scimmie di sesso femminile) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. Larotrectinib è stato somministrato a giovani ratti dal giorno postnatale (*PostNatal Day*, PND) 7 a 70. È stata osservata mortalità pre-svezzamento (prima di PND 21) a dosi elevate corrispondenti a 2,5-4 volte l' AUC alla dose raccomandata. Sono stati osservati effetti sulla crescita e sul sistema

nervoso a 0,5-4 volte l'AUC alla dose raccomandata. L'aumento del peso corporeo si è ridotto nei cuccioli maschi e femmine in pre-svezzamento, con un incremento post-svezzamento nelle femmine al termine dell'esposizione, mentre il ridotto aumento di peso corporeo è stato osservato nei maschi anche in post-svezzamento senza recupero. La riduzione della crescita nei maschi è stata associata ad un ritardo della pubertà. Gli effetti sul sistema nervoso (ad es. alterata funzionalità degli arti posteriori e, probabilmente, aumenti della chiusura palpebrale) hanno mostrato un parziale recupero. È stata segnalata anche una riduzione del tasso di gravidanza, nonostante il normale accoppiamento, a dosi elevate.

Genotossicità e cancerogenesi

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con larotrectinib.

Larotrectinib non è risultato mutageno nel test di mutazione inversa batterica (Ames) e nei test di mutagenesi su cellule di mammifero *in vitro*. Larotrectinib è risultato negativo anche al test del micronucleo nel topo *in vivo* alla massima dose tollerata di 500 mg/kg.

Sicurezza farmacologica

La sicurezza farmacologica di larotrectinib è stata valutata in diversi studi *in vitro* e *in vivo* nei quali sono stati presi in esame gli effetti sul sistema cardiovascolare (CV), sul SNC, sul sistema respiratorio e GI in varie specie. Larotrectinib non ha avuto effetti negativi sui parametri emodinamici e sugli intervalli all'ECG nelle scimmie monitorate con telemetria a esposizioni (C_{max}) corrispondenti a circa 6 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo. Larotrectinib non ha dimostrato effetti neurocomportamentali negli animali adulti (ratti, topi, scimmie cynomolgus) a un'esposizione (C_{max}) di almeno 7 volte l'esposizione nell'uomo. Larotrectinib non ha avuto effetti sulla funzione respiratoria nel ratto ad esposizioni (C_{max}) corrispondenti ad almeno 8 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo. Nel ratto, larotrectinib ha accelerato il transito intestinale e aumentato la secrezione e l'acidità gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Involucro della capsula

Gelatina

Biossido di titanio (E 171)

Inchiostro di stampa

Gommalacca

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E 132)

Biossido di titanio (E 171)

Propilene glicole (E 1520)

Dimeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (*High Density PolyEthylene*, HDPE) con capsula di chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) e strato termosigillante in polietilene (PE).

Ogni scatola contiene un flacone con 56 capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VITRAKVI 20 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale contiene larotrectinib solfato equivalente a 20 mg di larotrectinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione orale contiene 295 mg di saccarosio, 22 mg di sorbitolo, 1,6 mg di propilene glicole e 0,2 mg di metil paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione limpida di colore da giallo ad arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VITRAKVI in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK*),

- che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità, e
- che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con VITRAKVI deve essere iniziato da medici esperti nella somministrazione di terapie antitumorali.

La presenza della fusione genica *NTRK* in un campione tumorale deve essere confermata con un test convalidato prima di iniziare il trattamento con VITRAKVI.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg di larotrectinib, due volte al giorno, fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, la dose viene calcolata in base all'area di superficie corporea (*Body Surface Area, BSA*). La dose raccomandata nei pazienti pediatrici è di 100 mg/m² di larotrectinib, due volte al giorno, con un massimo di 100 mg per dose, fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata. I pazienti devono assumere la dose successiva all'ora prevista. Se il paziente vomita dopo aver assunto una dose, non deve assumere un'altra dose di farmaco.

Modifica della dose

Per tutte le reazioni avverse di Grado 2 può essere appropriato proseguire la somministrazione, ma si raccomanda un attento monitoraggio per garantire che non si verifichi un peggioramento della tossicità. I pazienti con aumento di ALT e/o AST di Grado 2 devono effettuare esami di laboratorio seriali ogni una o due settimane dall'osservazione della tossicità di Grado 2 fino alla sua risoluzione, per stabilire se sia necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose del farmaco.

Per le reazioni avverse di Grado 3 o 4:

- VITRAKVI deve essere interrotto fino alla risoluzione della reazione avversa o alla regressione al basale o al Grado 1. In caso di risoluzione entro 4 settimane riprendere il trattamento alla dose corrispondente al primo livello di modifica della dose.
- VITRAKVI deve essere interrotto definitivamente se una reazione avversa non si risolve entro 4 settimane.

Le modifiche di dose raccomandate per VITRAKVI in caso di reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche di dose raccomandate per VITRAKVI in caso di reazioni avverse

Modifica della dose	Pazienti adulti e pediatrici con area di superficie corporea di almeno 1,0 m²	Pazienti pediatrici con area di superficie corporea inferiore a 1,0 m²
Prima	75 mg due volte al giorno	75 mg/m ² due volte al giorno
Seconda	50 mg due volte al giorno	50 mg/m ² due volte al giorno
Terza	100 mg una volta al giorno	25 mg/m ² due volte al giorno

VITRAKVI deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non tollerano VITRAKVI dopo tre modifiche di dose.

Popolazioni particolari

Anziani

Non si raccomanda alcun adattamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La dose iniziale di VITRAKVI deve essere ridotta del 50% nei pazienti con compromissione epatica da moderata (Child-Pugh B) a severa (Child-Pugh C). Non è raccomandato alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4

Se è necessaria la co-somministrazione con un potente inibitore di CYP3A4, la dose di VITRAKVI deve essere ridotta del 50%. Dopo che il trattamento con l'inibitore è stato interrotto per un periodo pari a 3-5 emivite di eliminazione, la somministrazione di VITRAKVI deve essere ripresa alla dose assunta prima di iniziare il trattamento con l'inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

VITRAKVI è per uso orale.

VITRAKVI è disponibile sotto forma di capsula o soluzione orale; le formulazioni hanno biodisponibilità orale equivalente e possono essere usate in modo intercambiabile.

La soluzione orale deve essere somministrata per bocca con una siringa per uso orale da 1 mL o 5 mL o per via enterale attraverso una sonda di alimentazione naso-gastrica.

- Per dosi inferiori a 1 mL deve essere utilizzata una siringa per uso orale da 1 mL. La dose deve essere calcolata arrotondando il valore ai 0,1 mL più vicini.
- Per dosi pari e superiori a 1 mL deve essere utilizzata una siringa per uso orale da 5 mL. La dose deve essere calcolata arrotondando il valore ai 0,2 mL più vicini.
- VITRAKVI non deve essere mescolato con prodotti per la nutrizione se viene somministrato con una sonda di alimentazione naso-gastrica. L'interazione con i prodotti per la nutrizione potrebbe comportare il blocco della sonda.
- Per le istruzioni relative all'uso delle siringhe per uso orale e delle sonde di alimentazione vedere paragrafo 6.6.

La soluzione orale può essere assunta indipendentemente dai pasti, ma non deve essere assunta con pompelmo o succo di pompelmo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Efficacia nei diversi tipi di tumore

Il beneficio di VITRAKVI è stato stabilito attraverso studi clinici a braccio singolo che comprendono un campione relativamente piccolo di pazienti i cui tumori presentano fusioni geniche *NTRK*. Gli effetti favorevoli di VITRAKVI sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta globale e della durata della risposta in un numero limitato di tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore e delle alterazioni geniche concomitanti (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, VITRAKVI deve essere utilizzato solo in assenza di opzioni terapeutiche per le quali sia stato stabilito un beneficio clinico, o quando tali opzioni terapeutiche siano esaurite (ovvero in assenza di opzioni terapeutiche soddisfacenti).

Reazioni neurologiche

Nei pazienti trattati con larotrectinib sono state segnalate reazioni neurologiche quali capogiro, disturbi dell'andatura e parestesia (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte delle reazioni neurologiche sono insorte entro i primi tre mesi di trattamento. A seconda della severità e della persistenza dei sintomi occorre valutare la sospensione, la riduzione o l'interruzione della somministrazione di VITRAKVI (vedere paragrafo 4.2).

Aumento delle transaminasi

Nei pazienti trattati con larotrectinib sono stati segnalati aumenti di ALT e AST (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei aumenti di ALT e AST si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento.

La funzionalità epatica deve essere monitorata, inclusa la determinazione di ALT e AST, prima della prima dose e mensilmente nei primi 3 mesi di trattamento, quindi a intervalli periodici durante il trattamento, con maggiore frequenza nei pazienti che presentano un aumento delle transaminasi. Il trattamento con VITRAKVI deve essere sospeso o interrotto definitivamente a seconda della severità del peggioramento della funzionalità epatica. In caso di sospensione, la dose di VITRAKVI deve essere modificata quando il trattamento viene ripreso (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con induttori di CYP3A4/P-gp

La co-somministrazione di potenti o moderati induttori di CYP3A4/P-gp e VITRAKVI deve essere evitata a causa di un rischio di esposizione ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Informare gli uomini potenzialmente fertili, con una partner in età fertile non in gravidanza, di adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni componenti

Saccarosio: può essere dannoso per i denti. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Sorbitolo: ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 mL, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Propilene glicole: la co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come l'etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

Paraidrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altre sostanze su larotrectinib

Effetto degli inibitori di CYP3A, P-gp e BCRP su larotrectinib

Larotrectinib è un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A, della glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). La co-somministrazione di VITRAKVI con potenti inibitori di CYP3A e inibitori di P-gp e BCRP (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo o pompelmo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib (vedere paragrafo 4.2).

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con itraconazolo (un potente inibitore di CYP3A e inibitore di P-gp e BCRP) 200 mg una volta al giorno per 7 giorni ha provocato un aumento della C_{max} e dell'AUC di larotrectinib rispettivamente di 2,8 volte e di 4,3 volte.

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con una singola dose di 600 mg di rifampicina (un inibitore di P-gp e BCRP) ha provocato un aumento della C_{max} e dell'AUC di larotrectinib, rispettivamente, di 1,8 volte e di 1,7 volte.

Effetti degli induttori di CYP3A e P-gp su larotrectinib

La co-somministrazione di VITRAKVI con potenti o moderati induttori di CYP3A e di P-gp (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina o Erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di VITRAKVI con rifampicina (un potente induttore di CYP3A e induttore di P-gp) 600 mg due volte al giorno per 11 giorni ha provocato una riduzione della C_{max} e l'AUC di larotrectinib, rispettivamente, del 71% e del 81%. Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di un induttore moderato, ma si prevede una diminuzione dell'esposizione di larotrectinib.

Effetti di larotrectinib su altre sostanze

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP3A

I dati clinici in soggetti adulti sani dimostrano che la co-somministrazione di VITRAKVI (100 mg due volte al giorno per 10 giorni) ha provocato un aumento di 1,7 volte della C_{max} e dell'AUC di midazolam orale in confronto al solo midazolam, suggerendo che larotrectinib sia un debole inibitore di CYP3A.

Procedere con cautela in caso di uso concomitante di substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus o tacrolimus) nei pazienti che assumono VITRAKVI. Se nei pazienti che assumono VITRAKVI è richiesto l'uso concomitante di questi substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto, può essere necessario ridurre la dose dei substrati di CYP3A a causa delle reazioni avverse.

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP2B6

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib induce CYP2B6. La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz) può ridurre l'esposizione.

Effetti di larotrectinib su altri substrati di trasportatori

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib è un inibitore di OATP1B1. Non sono stati condotti studi clinici per valutare le interazioni con i substrati di OATP1B1. Non si può quindi escludere che la co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di OATP1B1 (ad es.: valsartan, statine) possa aumentarne l'esposizione.

Effetti di larotrectinib sui substrati degli enzimi regolati da PXR

Studi *in vitro* indicano che larotrectinib può indurre gli enzimi regolati da PXR (ad es.: la famiglia CYP2C e UGT). La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (ad es.: repaglinide, warfarin, tolbutamide od omeprazolo) può ridurre la loro esposizione.

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Sulla base del suo meccanismo d'azione, quando larotrectinib viene somministrato a donne in gravidanza non può essere escluso il rischio di danni fetali. Effettuare un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con VITRAKVI.

Informare le donne potenzialmente fertili di adottare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose. Poiché non è attualmente noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

Informare gli uomini potenzialmente fertili, con una partner in età fertile non in gravidanza, di adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con VITRAKVI e per almeno un mese dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di larotrectinib in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di VITRAKVI durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se larotrectinib/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con VITRAKVI e nei 3 giorni successivi all'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di larotrectinib sulla fertilità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute non sono stati osservati effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VITRAKVI altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti che ricevevano larotrectinib sono stati segnalati capogiri e affaticamento, soprattutto di Grado 1 e 2 durante i primi 3 mesi di trattamento. Questi effetti possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari durante questo periodo. Informare i pazienti di non guidare veicoli e usare macchinari fino a quando non siano ragionevolmente certi che la terapia con VITRAKVI non abbia effetti negativi (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di VITRAKVI è stata valutata in 125 pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK che hanno partecipato ad uno dei tre studi clinici: gli Studi 1, 2 ("NAVIGATE") e 3 ("SCOUT"). La mediana del periodo di trattamento per la popolazione totale valutabile ai fini della sicurezza è stata di 7,4 mesi (intervallo: da 0,03 a 40,7). La popolazione valutabile ai fini della sicurezza comprendeva pazienti con un'età mediana di 45 anni (intervallo: 0,1; 80) il 30% dei quali era costituito da pazienti pediatrici. Le reazioni avverse al farmaco più comuni ($\geq 20\%$) di VITRAKVI in ordine di frequenza decrescente sono state: affaticamento (32%), aumento di ALT (31%), capogiro (30%), aumento di AST (29%), stipsi (29%), nausea (26%), anemia (24%) e vomito (20%).

La maggior parte delle reazioni avverse era di Grado 1 o 2. Il Grado 4 è stato il più alto segnalato per le reazioni avverse riduzione della conta dei neutrofili (1,6%) e aumento di ALT ($< 1\%$). Il Grado 3 è stato il più alto segnalato per le reazioni avverse anemia, aumento di peso, affaticamento, aumento di AST, capogiro, parestesia, nausea, mialgia e riduzione della conta leucocitaria. Tutte le reazioni avverse segnalate di Grado 3 si sono manifestate in meno del 5% dei pazienti, ad eccezione dell'anemia (7%).

L'interruzione permanente del trattamento con VITRAKVI per la comparsa di reazioni avverse, indipendentemente dall'attribuzione, si è verificata nel 3% dei pazienti (un caso ciascuno di aumento di ALT, aumento di AST, perforazione intestinale, ittero, ostruzione dell'intestino tenue). La maggior parte delle reazioni avverse che hanno portato a una riduzione della dose si è verificata nei primi tre mesi di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti trattati con VITRAKVI sono riportate nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi.

Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK trattati con VITRAKVI alla dose raccomandata (n=125)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Tutti i gradi	Gradi 3 e 4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	
	Comune		Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) ^a Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Parestesia	
	Comune	Disturbi dell'andatura	Capogiro Parestesia
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Vomito	
	Comune	Disgeusia	Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Debolezza muscolare	
	Comune		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	
	Comune		Affaticamento
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)	
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) ^a Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)

^a Sono state segnalate reazioni di Grado 4

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti pediatrici affetti da tumore positivo per fusione TRK trattati con VITRAKVI alla dose raccomandata (n=37); tutti i Gradi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Neonati e bambini piccoli (n=14)^a	Bambini (n=15)^b	Adolescenti (n=8)^c	Pazienti pediatrici (n=37)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)	Anemia Riduzione della conta neutrofila (Neutropenia) Riduzione della conta leucocitaria (Leucopenia)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune			Capogiro Parestesia	
	Comune		Parestesia Disturbi dell'andatura		Capogiro Parestesia Disturbi dell'andatura
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Stipsi Vomito	Nausea Stipsi Vomito	Nausea Vomito	Nausea Stipsi Vomito
	Comune		Disgeusia		Disgeusia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune			Mialgia Debolezza muscolare	
	Comune		Mialgia		Mialgia Debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	Affaticamento		Affaticamento
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo)	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) Aumento di peso (Aumento di peso anomalo) Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue			

- ^a Neonati/bambini piccoli (da 28 giorni a 23 mesi): è stata segnalata una reazione di Grado 4 riguardante la riduzione della conta neutrofila (neutropenia). Le reazioni di Grado 3 comprendevano due casi di riduzione della conta neutrofila (neutropenia) e un caso di anemia.
- ^b Bambini (da 2 a 11 anni): non sono state segnalate reazioni di Grado 4. Un caso di Grado 3 è stato segnalato per diminuzione della conta neutrofila (neutropenia), parestesia, mialgia, aumento di peso (aumento di peso anomalo).
- ^c Adolescenti (da 12 a <18 anni): non sono state segnalate reazioni di Grado 3 e 4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni neurologiche

Nella banca dati globale relativa ai dati di sicurezza (n=125), il massimo Grado osservato per le reazioni neurologiche è stato il Grado 3, riscontrato in tre pazienti (2%) e comprendeva capogiro (un paziente, <1%) e parestesia (due pazienti, 1,6%). L'incidenza complessiva è stata del 30% per capogiro, del 10% per la parestesia e del 3% per i disturbi dell'andatura. Le reazioni neurologiche che hanno portato a una modifica della dose comprendevano capogiro (2%). Nessuna di queste reazioni avverse ha richiesto l'interruzione del trattamento. In tutti i casi, i pazienti nei quali si è osservata una evidente attività antitumorale e per i quali è stata necessaria una riduzione della dose, hanno potuto proseguire il trattamento con una dose e/o uno schema di somministrazione ridotto (vedere paragrafo 4.4).

Aumento delle transaminasi

Nella banca dati globale relativa ai dati di sicurezza (n=125), il massimo Grado osservato di aumento delle transaminasi è stato un aumento di ALT di Grado 4 in 1 paziente (<1%). Aumenti di ALT e AST di Grado 3 sono stati osservati, rispettivamente, in 3 (2%) e 2 (2%) pazienti. La maggior parte degli aumenti di Grado 3 si è manifestata temporaneamente nel primo o secondo mese di trattamento ed è regredita al Grado 1 entro i mesi 3-4. Aumenti di ALT e AST di Grado 2 sono stati osservati, rispettivamente, in 9 (7%) e 6 (5%) pazienti; aumenti di ALT e AST di Grado 1 sono stati osservati, rispettivamente, in 26 (21%) e 28 (22%) pazienti.

Aumenti di ALT e AST tali da indurre un aggiustamento posologico si sono verificati, rispettivamente, in 7 (6%) pazienti e 6 (5%) pazienti (vedere paragrafo 4.4). Nessun paziente ha interrotto definitivamente la somministrazione del farmaco a causa di aumenti di ALT e AST di Grado 3-4.

Ulteriori informazioni per popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Dei 125 pazienti trattati con VITRAKVI, 37 (30%) pazienti erano di età compresa tra 28 giorni e 18 anni. Di questi 37 pazienti, il 38% era di età compresa tra 28 giorni e <2 anni (n=14), il 41% era di età compresa tra 2 anni e <12 anni (n=15) e il 22% era di età compresa tra 12 anni e <18 anni (n=8). Il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica (< 18 anni) in termini di reazioni avverse segnalate è risultato coerente con quello osservato nella popolazione adulta. La maggior parte delle reazioni avverse ha avuto una severità di Grado 1 o 2 (vedere Tabella 3) e si è risolta senza modifiche della dose o interruzione di VITRAKVI. Le reazioni avverse quali vomito (35% vs. 14% negli adulti), riduzione della conta leucocitaria (22% vs. 9% negli adulti), riduzione della conta neutrofila (30% vs. 7% negli adulti), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (14% vs. 2% negli adulti) e aumento delle transaminasi (ALT 41% vs. 27% negli adulti e AST 35% vs. 26% negli adulti) sono state più frequenti nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Anziani

Dei 125 pazienti della popolazione totale valutabile ai fini della sicurezza che hanno ricevuto VITRAKVI, 28 (22%) pazienti erano di età pari o superiore a 65 anni e 8 (6%) pazienti erano di età pari o superiore a 75 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti anziani (≥ 65 anni) è coerente con quello osservato nei pazienti più giovani (< 65 anni). Le reazioni avverse quali disturbi della deambulazione (17% vs. 3% nei pazienti sotto i 65 anni) e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (4% vs. 2% nei pazienti sotto i 65 anni) erano più frequenti nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riguardo al sovradosaggio con VITRAKVI è limitata. I sintomi del sovradosaggio non sono noti. In caso di sovradosaggio, i medici devono ricorrere a misure generali di supporto e trattare i sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici e immunomodulatori, antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE53

Meccanismo d'azione

Larotrectinib è un inibitore selettivo del recettore della tropomiosina chinasi (*Tropomyosin Receptor Kinase*, TRK), competitivo per l'adenosina trifosfato (ATP), appositamente disegnato in modo da escludere un'attività sulle chinasi *off-target*. Il target di larotrectinib è la famiglia di proteine TRK, comprendente TRKA, TRKB e TRKC, codificate rispettivamente dai geni *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*. In un ampio pannello di saggi di purificazione enzimatica, larotrectinib ha inibito TRKA, TRKB e TRKC con valori di IC₅₀ di 5-11 nM. L'unica altra attività chinasica si è manifestata a concentrazioni 100 volte superiori. In modelli tumorali *in vitro* e *in vivo*, larotrectinib ha dimostrato attività antitumorale nelle cellule con attivazione costitutiva delle proteine TRK derivanti da fusioni geniche, delezione di un dominio regolatorio delle proteine, oppure in cellule con sovraespressione delle proteine TRK.

Le fusioni geniche *in-frame* conseguenti a riarrangiamenti cromosomici dei geni umani *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3* portano alla formazione di proteine di fusione TRK oncogeniche. Queste nuove proteine chimeriche oncogeniche presentano un'espressione aberrante e un'attività chinasica costitutiva, che attiva le vie di trasmissione del segnale situate a valle e coinvolte nella proliferazione e sopravvivenza cellulare, con conseguente sviluppo di tumori positivi per fusione TRK.

Sono state osservate mutazioni da resistenza acquisita dopo progressione al trattamento con inibitori di TRK. Larotrectinib ha dimostrato un'attività minima su linee cellulari con mutazioni puntiformi nel dominio chinasico TRKA, inclusa la mutazione da resistenza acquisita, clinicamente identificata, G595R. Le mutazioni puntiformi nel dominio chinasico TRKC con resistenza acquisita, clinicamente identificata, a larotrectinib includono G623R, G696A e F617L.

Il meccanismo molecolare che provoca resistenza primaria a larotrectinib non è noto. Non è quindi noto se la presenza di un driver oncogenico concomitante, in aggiunta ad una fusione genica *NTRK*, influisca sull'efficacia dell'inibizione TRK. L'impatto misurato di eventuali alterazioni genomiche concomitanti sull'efficacia di larotrectinib è riportato di seguito (vedere Efficacia clinica).

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In 36 soggetti adulti sani che ricevevano dosi singole comprese tra 100 mg e 900 mg, VITRAKVI non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

La dose di 200 mg corrisponde all'esposizione massima (C_{max}) simile a quella osservata con larotrectinib 100 mg BID allo stato stazionario. Con la somministrazione di VITRAKVI è stata osservata una riduzione dell'intervallo QTcF, con un effetto massimo medio riscontrato tra 3 e 24 ore dopo C_{max} , con una riduzione della media geometrica del valore QTcF rispetto al basale di -13,2 msec (intervallo da -10 a -15,6 msec). Non è stata stabilita la rilevanza clinica di questo risultato.

Efficacia clinica

Riassunto degli studi

L'efficacia e la sicurezza di VITRAKVI sono state valutate in tre studi clinici multicentrici, in aperto, a braccio singolo, in pazienti oncologici adulti e pediatrici (Tabella 4). Gli studi erano ancora in corso al momento dell'approvazione.

Pazienti con e senza fusione genica *NTRK* documentata hanno potuto partecipare allo Studio 1 e allo Studio 3 ("SCOUT"). I pazienti arruolati nello Studio 2 ("NAVIGATE") erano affetti da un tumore positivo per fusione TRK documentata. L'analisi primaria aggregata di efficacia include 93 pazienti affetti da tumore positivo per fusione TRK arruolati in tutti e tre gli studi, malattia misurabile secondo i criteri RECIST v1.1, un tumore primitivo non del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che hanno ricevuto almeno una dose di larotrectinib. Questi pazienti dovevano aver ricevuto in precedenza una terapia standard appropriata per il proprio tipo di tumore e stadio di malattia, o avrebbero dovuto sottoporsi, a giudizio dello sperimentatore, a un intervento chirurgico radicale (come amputazione di un arto, resezione facciale o procedura che induce paralisi), o non avrebbero verosimilmente tollerato o tratto un beneficio clinico significativo dalle terapie convenzionali disponibili per la malattia in stadio avanzato da cui erano affetti. Le misure dell'end point principale di efficacia sono state il tasso di risposta complessiva (*Overall Response Rate*, ORR) e la durata della risposta (*Duration Of Response*, DOR), determinati in cieco da un comitato di valutazione indipendente (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC).

Inoltre, 9 pazienti con tumore primitivo del SNC e malattia misurabile al basale sono stati trattati nello Studio 2 ("NAVIGATE") e nello Studio 3 ("SCOUT"). Tutti i pazienti con tumore primitivo del SNC avevano ricevuto una terapia antitumorale precedente (intervento chirurgico, radioterapia e/o precedente terapia sistemica). Le risposte tumorali sono state determinate dallo sperimentatore in base ai criteri RANO o RECIST v1.1.

L'identificazione delle fusioni geniche *NTRK* si è basata sui seguenti test molecolari: sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) utilizzato in 98 pazienti, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) utilizzata in 1 paziente e ibridazione fluorescente *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) utilizzata in 6 pazienti, effettuati di routine in laboratori certificati.

Tabella 4: Studi clinici che hanno contribuito alle analisi di efficacia in tumori solidi primitivi del SNC

Nome e disegno dello studio e popolazione di pazienti	Dose e forma farmaceutica	Tipi di tumore inclusi nell'analisi di efficacia	n
Studio 1 NCT02122913 • Studio di fase 1, in aperto, di aumento ed espansione della dose; nella fase di espansione, i tumori dovevano presentare una fusione genica <i>NTRK</i> • Pazienti adulti (≥ 18 anni) con tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>	Dosi fino a 200 mg una o due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Ghiandola salivare (n=3) GIST (n=2) ^a NSCLC (n=1) ^c Sarcoma dei tessuti molli (n=1) Tiroide (n=1)	8
Studio 2 “NAVIGATE” NCT02576431 • Studio multicentrico internazionale di fase 2, in aperto, “basket” • Pazienti adulti e pediatrici ≥ 12 anni con tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>	100 mg due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Ghiandola salivare (n=14) Tiroide (n=9) ^b Sarcoma dei tessuti molli (n=9) Colon-retto (n=6) Melanoma (n=6) NSCLC (n=5) ^{b, c} Tumore primitivo del SNC (n=4) GIST (n=2) ^a Biliare (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} Appendice (n=1) Mammella (n=1) Sarcoma osseo (n=1) Pancreas (n=1)	62
Studio 3 “SCOUT” NCT02637687 • Studio multicentrico internazionale di fase 1/2, in aperto, di aumento ed espansione della dose; nella coorte della fase 2 di espansione dovevano essere presenti tumori solidi avanzati con fusione genica <i>NTRK</i>, incluso il fibrosarcoma infantile localmente avanzato • Pazienti pediatrici da ≥ 1 mese a 21 anni con tumori avanzati o tumori primitivi del SNC	Dosi fino a 100 mg/m ² due volte al giorno (capsule da 25 mg, 100 mg o soluzione orale da 20 mg/mL)	Fibrosarcoma infantile (n=13) Sarcoma dei tessuti molli (n=11) Tumore primitivo del SNC (n=5) Sarcoma osseo (n=1) Nefroma mesoblastico congenito (n=1) Melanoma (n=1)	32
Numero totale di pazienti (n)*			102

* comprende 93 pazienti con valutazione della risposta tumorale da parte del comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) e 9 pazienti con tumori primitivi del SNC (inclusi glioma, glioblastoma e astrocitoma) con valutazione della risposta tumorale da parte dello sperimentatore

^a GIST: tumore stromale gastrointestinale (*Gastrointestinal Stromal Tumour*)

^b metastasi cerebrali osservate in un paziente con tumore della tiroide, un paziente con NSCLC e un paziente con SCLC

^c NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

^d SCLC: carcinoma polmonare a piccole cellule (*Small Cell Lung Cancer*)

Le caratteristiche al basale dell'insieme dei 93 pazienti affetti da tumori solidi con fusione genica *NTRK* erano le seguenti: età mediana 41 anni (intervallo 0,1-78 anni); 30% < 18 anni e 70% ≥ 18 anni; 70% bianchi e 53% di sesso maschile; ECOG PS 0-1 (89%) o 2 (11%). Il novantasette per cento dei

pazienti era già stato sottoposto a terapia antitumorale, definita come intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica. Di questi, il 77% aveva ricevuto una terapia sistemica, con una mediana di 1 precedente regime di trattamento sistemico. Il ventitré per cento di tutti i pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia sistemica precedente.

I tipi di tumore più comuni erano il sarcoma dei tessuti molli (23%), il tumore delle ghiandole salivari (18%), il fibrosarcoma infantile (14%), il carcinoma della tiroide (11%), il carcinoma polmonare e il melanoma (8% ciascuno) e il carcinoma del colon (6%).

Le caratteristiche al basale dei 9 pazienti affetti da tumori primitivi del SNC con fusione genica *NTRK* determinata dallo sperimentatore erano le seguenti: età mediana 12 anni (intervallo 2-79 anni); 6 pazienti di età < 18 anni e 3 pazienti di età ≥ 18 anni, 8 pazienti bianchi e 5 pazienti di sesso maschile; ECOG PS 0-1 (8 pazienti) o 2 (1 paziente). Tutti i pazienti erano già stati sottoposti a terapia antitumorale, definita come intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica, con una mediana di 1 precedente regime di trattamento sistemico.

Risultati di efficacia

I risultati di efficacia aggregati per il tasso di risposta complessiva, la durata della risposta e il tempo alla prima risposta, nella popolazione dell'analisi primaria (n=93) e con aggiunta *post-hoc* dei tumori primitivi del SNC (n=9) risultante in una popolazione aggregata (n=102), sono riportati nella Tabella 5 e nella Tabella 6.

Tabella 5: Risultati di efficacia aggregati in tumori solidi, tumori primitivi del SNC esclusi e inclusi

Parametro di efficacia	Analisi in tumori solidi esclusi tumori primitivi del SNC (n=93)^a	Analisi in tumori solidi inclusi tumori primitivi del SNC (n=102)^{a, b}
Tasso di risposta complessiva (ORR) % (n) [IC 95%]	72% (67) [62; 81]	67% (68) [57; 76]
Risposta completa (CR)	16% (15)	15% (15)
Risposta chirurgica completa ^c	1% (1)	1% (1)
Risposta parziale (PR)	55% (51)	51% (52)
Tempo alla prima risposta (mediana, mesi) [intervallo]	1,81 [0,95; 14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Durata della risposta (mediana, mesi) [intervallo] % con durata ≥ 6 mesi % con durata ≥ 12 mesi	NR [1,6+; 38,7+] 88% 75%	NR [1,6+; 38,7+] 88% 75%

NR: non raggiunto

+ significa in corso

^a Analisi del comitato di valutazione indipendente secondo RECIST v1.1 per i tumori solidi, ad eccezione dei tumori primitivi del SNC (93 pazienti).

^b Valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RANO o RECIST v1.1 per i tumori primitivi del SNC (9 pazienti).

^c Paziente pediatrico (6 mesi di età all'arruolamento) con fibrosarcoma infantile localmente avanzato non resecabile con risposta chirurgica completa.

Tabella 6: Tasso di risposta complessiva e durata della risposta per tipo di tumore

Tipo di tumore	Pazienti (n=102)	ORR		DOR	
		%	IC 95%	≥ 12 mesi	Intervallo (mesi)
Sarcoma dei tessuti molli ^a	21	81%	58%; 95%	78%	1,9+; 38,7+
Ghiandola salivare ^a	17	88%	64%; 99%	91%	3,7+; 33,7+
Fibrosarcoma infantile ^a	13	92%	64%; 100%	60%	1,6+; 17,3+
Tiroide ^a	10	70%	35%; 93%	86%	3,7; 29,8+
Neoplasie del SNC ^b	9	11%	0%; 48%	NR	2,0+
Polmone ^a	7	71%	29%; 96%	75%	7,4+; 25,8+
Melanoma ^a	7	43%	10%; 82%	50%	1,9+; 23,2+
Colon ^a	6	33%	4%; 78%	NR	5,6; 9,2+
Tumore stromale gastrointestinale ^a	4	100%	40%; 100%	67%	7,4+; 20,0+
Sarcoma osseo ^a	2	50%	1%; 99%	0%	9,5
Colangiocarcinoma ^a	2	SD, NS	NP	NP	NP
Nefroma mesoblastico congenito ^a	1	100%	3%; 100%	NR	9,8+
Appendice ^a	1	SD	NP	NP	NP
Mammella ^{a, c}	1	PD	NP	NP	NP
Pancreas ^a	1	SD	NP	NP	NP

DOR: durata della risposta (*Duration of Response*)

NP: non pertinente a causa del numero ridotto o dell'assenza di risposta

NS: non stimabile

NR: non raggiunto

PD: malattia progressiva (*Progressive Disease*)

SD: malattia stabile (*Stable Disease*)

+ indica una risposta in corso

^a analisi del comitato di valutazione indipendente secondo RECIST v1.1

^b i pazienti con un tumore primitivo del SNC sono stati valutati dallo sperimentatore secondo i criteri RANO o RECIST v1.1

^c non secretorio

Data la rarità delle neoplasie positive per fusione TRK, i pazienti studiati presentano differenti istotipi tumorali, con un numero limitato di pazienti per alcuni di essi, causando incertezza nella stima del ORR per tipo di tumore. L'ORR nella popolazione totale può non riflettere la risposta attesa in uno specifico tipo di tumore.

Nella sottopopolazione adulta (n=65), l'ORR è stato del 68%. Nella sottopopolazione pediatrica (n=28), l'ORR è stato dell'82%.

In 85 pazienti sottoposti ad un'ampia caratterizzazione molecolare prima del trattamento con larotrectinib, l'ORR è stata del 58% in 48 pazienti che presentavano altre alterazioni genomiche in aggiunta alla fusione genica *NTRK*, e del 84% in 37 pazienti che non presentavano ulteriori alterazioni genomiche.

Analisi aggregata primaria

L'analisi aggregata primaria era costituita da 93 pazienti e non includeva i tumori primitivi del SNC. La mediana del periodo di trattamento, basata sul *cut-off* luglio 2018, è stata di 12,1 mesi (intervallo: da 0,66 a 40,7 mesi). Il cinquantadue per cento dei pazienti ha ricevuto VITRAKVI per 12 mesi o più e il 30% ha ricevuto VITRAKVI per 18 mesi o più, con follow-up in corso al momento dell'analisi. Al momento dell'analisi, la mediana della durata della risposta non era ancora stata raggiunta, il 75% dei pazienti presentava una risposta in corso, con una percentuale stimata di risposta ≥ 6 mesi pari all'88% e una percentuale di risposta ≥12 mesi pari al 75%. L'ottantotto per cento (88%) [IC 95%: 81;

95] dei pazienti trattati era in vita un anno dopo l'inizio della terapia. La sopravvivenza mediana libera da progressione non era stata ancora raggiunta al momento dell'analisi.

La variazione mediana delle dimensioni del tumore, nell'analisi aggregata primaria, è stata una riduzione del 66%.

Pazienti con tumori primitivi del SNC

Al momento del *cut-off* dei dati, 8 dei 9 pazienti arruolati con tumori primitivi del SNC erano valutabili in termini di risposta determinata dallo sperimentatore. Una risposta parziale è stata osservata in 1 paziente. Al momento del *cut-off* dei dati, la durata del trattamento era compresa tra 2,8 e 9,2 mesi e il trattamento era ancora in corso in 6 pazienti su 9.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti oncologici che ricevevano VITRAKVI capsule, i livelli plasmatici massimi (C_{max}) di larotrectinib sono stati raggiunti approssimativamente 1 ora dopo la somministrazione. L'emivita ($t_{1/2}$) è di circa 3 ore e lo stato stazionario è raggiunto entro 8 giorni, con un accumulo sistemico di 1,6 volte. Alla dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno, la media aritmetica allo stato stazionario ($\pm$ deviazione standard) della C_{max} e dell'AUC giornaliera negli adulti è stata, rispettivamente, di 914 ± 445 ng/mL e 5.410 ± 3.813 ng*h/mL. Gli studi *in vitro* indicano che larotrectinib non è un substrato né di OATP1B1, né di OATP1B3.

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti e verosimilmente non ha effetti sulla clearance dei substrati di questi CYP.

Gli studi *in vitro* dimostrano che larotrectinib non inibisce i trasportatori BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti e verosimilmente non ha effetti sulla clearance dei substrati di questi trasportatori.

Assorbimento

VITRAKVI è disponibile sotto forma di capsula e soluzione orale.

La biodisponibilità media assoluta di larotrectinib è stata del 34% (intervallo: da 32% a 37%) dopo una singola dose orale da 100 mg. In soggetti adulti sani, l'AUC di larotrectinib nella formulazione soluzione orale è stata simile a quella della capsula, mentre la C_{max} è stata maggiore del 36% con la soluzione orale.

La C_{max} di larotrectinib è stata ridotta del 35% circa e non è stato riscontrato alcun effetto sull'AUC nei soggetti sani ai quali è stato somministrato VITRAKVI dopo un pasto ricco di lipidi e altamente calorico in confronto alla C_{max} e all'AUC dopo un digiuno dalla sera precedente.

Effetti delle sostanze che innalzano il pH gastrico su larotrectinib

La solubilità di larotrectinib è pH-dipendente. Gli studi *in vitro* dimostrano che, in volumi di liquido rilevanti per il tratto gastrointestinale (GI), larotrectinib è totalmente solubile nell'intero intervallo di pH del tratto GI. Pertanto, è improbabile che le sostanze che modificano il pH abbiano effetti su larotrectinib.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di larotrectinib in soggetti adulti sani è stato di 48 L dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante e.v. in associazione a una dose orale di 100 mg, indicando una distribuzione moderata dal plasma ai tessuti. Il legame di larotrectinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è stato del 70% circa ed è stato indipendente dalla concentrazione del farmaco. Il rapporto di concentrazione ematica-plasmatica è stato di circa 0,9.

Biotrasformazione

In vitro larotrectinib viene metabolizzato prevalentemente da CYP3A4/5. Dopo somministrazione orale di una dose singola da 100 mg di larotrectinib radiomarcato in soggetti adulti sani, i principali componenti radioattivi circolanti sono stati larotrectinib immutato (19%) e un O-glucoronide derivante dalla perdita della frazione idrossipirrolidina-urea (26%).

Eliminazione

L'emivita di larotrectinib nel plasma dei pazienti oncologici che hanno ricevuto 100 mg di VITRAKVI due volte al giorno è stata di circa 3 ore. La clearance (CL) media di larotrectinib è stata di circa 34 L/h dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante e.v. in associazione a una dose orale di 100 mg di VITRAKVI.

Escrezione

Dopo somministrazione orale di 100 mg di larotrectinib radiomarcato in soggetti adulti sani, il 58% della radioattività somministrata è stato riscontrato nelle feci e il 39% nelle urine, e dopo somministrazione endovenosa di un microtracciante in associazione a una dose orale di 100 mg di larotrectinib, il 35% della radioattività somministrata è stato riscontrato nelle feci e il 53% è stato riscontrato nelle urine. La frazione escreta sotto forma di farmaco immutato nelle urine è stata del 29% dopo una dose e.v. di microtracciante, indicando come l'escrezione renale diretta sia responsabile del 29% della clearance totale.

Linearità / Non linearità

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di larotrectinib dopo una dose singola nei soggetti adulti sani erano proporzionali alla dose fino a 400 mg e leggermente più che proporzionali alla dose a dosi comprese tra 600 e 900 mg.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione l'esposizione (C_{max} e AUC) nei pazienti pediatrici (da 1 mese a <3 mesi d'età) alla dose raccomandata di 100 mg/m², con un massimo di 100 mg BID, è stata 3 volte più alta rispetto agli adulti (≥18 anni di età) che ricevevano la dose di 100 mg BID. Alla dose raccomandata la C_{max} nei pazienti pediatrici (da ≥3 mesi a <12 anni di età) era più alta rispetto agli adulti, ma l'AUC era simile a quella degli adulti. Per i pazienti pediatrici di età superiore ai 12 anni, la dose raccomandata è probabile che dia C_{max} e AUC simili a quelli osservati negli adulti.

I dati che definiscono l'esposizione nei bambini piccoli (da 1 mese a <6 anni di età) alla dose raccomandata sono limitati (n=33).

Anziani

I dati negli anziani sono limitati. Sono disponibili dati farmacocinetici soltanto in 2 pazienti sopra i 65 anni.

Pazienti con compromissione epatica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C) e in soggetti adulti sani di controllo con funzione epatica normale, abbinati per età, indice di massa corporea e sesso. Tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di 100 mg di larotrectinib. Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa è stato osservato un aumento, rispettivamente, di 1,3, di 2 e di 3,2 volte dell' AUC_{0-inf} di larotrectinib rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La C_{max} è aumentata leggermente, rispettivamente di 1,1, di 1,1 e di 1,5 volte.

Pazienti con compromissione renale

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in soggetti dializzati con malattia renale in stadio terminale e in soggetti adulti sani di controllo con funzione renale normale, abbinati per età, indice di massa corporea e sesso. Tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di 100 mg di larotrectinib. Nei soggetti con compromissione renale è stato osservato un aumento, rispettivamente, di 1,25 e 1,46 volte della C_{max} e dell' AUC_{0-inf} di larotrectinib rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Altre popolazioni particolari

Il sesso non sembra aver influito sulla farmacocinetica di larotrectinib in misura clinicamente significativa. Non erano disponibili dati sufficienti per studiare un potenziale effetto della razza sull'esposizione sistemica di larotrectinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

La tossicità sistemica è stata determinata in studi condotti con una somministrazione orale giornaliera in ratti e scimmie per una durata massima di 3 mesi. Lesioni cutanee che hanno portato a limitazioni della dose sono state osservate soltanto nel ratto e sono state le principali responsabili di mortalità e morbidità. Nella scimmia non sono state osservate lesioni cutanee.

Segni clinici di tossicità gastrointestinale hanno portato a limitazioni della dose nella scimmia. Nel ratto è stata osservata una tossicità severa (STD10) a dosi corrispondenti a 1-2 volte l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. Nella scimmia non è stata osservata alcuna tossicità sistemica rilevante a dosi corrispondenti a > 10 volte l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Embriotossicità / Teratogenicità

Larotrectinib non si è dimostrato teratogeno o embriotossico dopo somministrazione giornaliera durante il periodo dell'organogenesi nei ratti e nei conigli in gravidanza a dosi materno-tossiche, corrispondenti a 32 volte (ratto) e 16 volte (coniglio) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. In entrambe le specie, larotrectinib attraversa la placenta.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di fertilità con larotrectinib. Negli studi di tossicità di 3 mesi, larotrectinib non ha avuto effetti istologici sugli organi riproduttivi maschili nel ratto e nella scimmia alle massime dosi studiate, corrispondenti a circa 7 volte (ratti di sesso maschile) e 10 volte (scimmie di sesso maschile) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata. Inoltre, larotrectinib non ha avuto effetti sulla spermatogenesi nel ratto.

In uno studio a dosi ripetute di 1 mese condotto nel ratto sono stati osservati meno corpi lutei, un aumento dell'incidenza di anestro e una riduzione del peso dell'utero con atrofia uterina; questi effetti sono stati reversibili. Negli studi di tossicità di 3 mesi non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi femminili nel ratto e nella scimmia a dosi corrispondenti a circa 3 volte (ratti di sesso femminile) e 17 volte (scimmie di sesso femminile) l' AUC dell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Larotrectinib è stato somministrato a giovani ratti dal giorno postnatale (*PostNatal Day*, PND) 7 a 70. È stata osservata mortalità pre-svezzamento (prima di PND 21) a dosi elevate corrispondenti a 2,5-4 volte l'AUC alla dose raccomandata. Sono stati osservati effetti sulla crescita e sul sistema nervoso a 0,5-4 volte l'AUC alla dose raccomandata. L'aumento del peso corporeo si è ridotto nei cuccioli maschi e femmine in pre-svezzamento, con un incremento post-svezzamento nelle femmine al termine dell'esposizione, mentre il ridotto aumento di peso corporeo è stato osservato nei maschi anche in post-svezzamento senza recupero. La riduzione della crescita nei maschi è stata associata ad un ritardo della pubertà. Gli effetti sul sistema nervoso (ad es. alterata funzionalità degli arti posteriori e, probabilmente, aumenti della chiusura palpebrale) hanno mostrato un parziale recupero. È stata segnalata anche una riduzione del tasso di gravidanza, nonostante il normale accoppiamento, a dosi elevate.

Genotossicità e cancerogenesi

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con larotrectinib. Larotrectinib non è risultato mutageno nel test di mutazione inversa batterica (Ames) e nei test di mutagenesi su cellule di mammifero *in vitro*. Larotrectinib è risultato negativo anche al test del micronucleo nel topo *in vivo* alla massima dose tollerata di 500 mg/kg.

Sicurezza farmacologica

La sicurezza farmacologica di larotrectinib è stata valutata in diversi studi *in vitro* e *in vivo* nei quali sono stati presi in esame gli effetti sul sistema cardiovascolare (CV), sul SNC, sul sistema respiratorio e GI in varie specie. Larotrectinib non ha avuto effetti negativi sui parametri emodinamici e sugli intervalli all'ECG nelle scimmie monitorate con telemetria a esposizioni (C_{max}) corrispondenti a circa 6 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo. Larotrectinib non ha dimostrato effetti neurocomportamentali negli animali adulti (ratti, topi, scimmie cynomolgus) a un'esposizione (C_{max}) di almeno 7 volte l'esposizione nell'uomo. Larotrectinib non ha avuto effetti sulla funzione respiratoria nel ratto a esposizioni (C_{max}) corrispondenti ad almeno 8 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo. Nel ratto, larotrectinib ha accelerato il transito intestinale e aumentato la secrezione e l'acidità gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua purificata
Saccarosio
Idrossipropil betadex
Glicerolo (E 422)
Sorbitolo (E 420)
Citrato di sodio (E 331)
Sodio diidrogeno fosfato diidrato (E 339)
Acido citrico (E 330)
Propilene glicole (E 1520)
Sorbato di potassio (E 202)
Metil paraidrossibenzoato (E 218)
Aroma di agrumi
Aroma naturale

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: 30 giorni.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato (tipo III) con capsula di chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) e strato sigillante in polietilene (PE).

Ogni scatola contiene un flacone con 100 mL di soluzione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso:

Siringa per uso orale

- Usare un'idonea siringa per uso orale con marcatura CE e un adattatore per il flacone (28 mm di diametro), se necessario.
 - Per volumi inferiori a 1 mL, usare una siringa per uso orale da 1 mL con scala graduata a incrementi di 0,1 mL.
 - Per volumi pari e superiori a 1 mL, usare una siringa per uso orale da 5 mL con scala graduata a incrementi di 0,2 mL.
- Aprire il flacone: premere sulla capsula di chiusura del flacone e ruotarla in senso antiorario.
- Introdurre l'adattatore nel collo del flacone e accertarsi che sia ben fissato.
- Prendere la siringa per uso orale e accertarsi che lo stantuffo sia premuto fino in fondo. Introdurre la siringa per uso orale nell'apertura dell'adattatore. Capovolgere il flacone.
- Riempire la siringa per uso orale con una piccola quantità di soluzione tirando lo stantuffo verso il basso, quindi spingere lo stantuffo verso l'alto per rimuovere eventuali bolle d'aria.
- Tirare lo stantuffo verso il basso fino alla tacca corrispondente alla dose in mL prescritta.
- Raddrizzare il flacone ed estrarre la siringa per uso orale dall'adattatore.
- Premere lentamente sullo stantuffo e spingere il liquido verso l'interno della guancia per consentire una deglutizione naturale del medicinale.
- Richiudere il flacone con la capsula di chiusura originale (lasciando l'adattatore in posizione).

Sonda di alimentazione naso-gastrica

- Usare una sonda di alimentazione naso-gastrica adeguata. Il diametro esterno della sonda di alimentazione naso-gastrica deve essere selezionato tenendo conto delle caratteristiche del paziente. La Tabella 7 riporta i valori del diametro e della lunghezza standard della sonda e i volumi di riempimento derivati.
- L'alimentazione deve essere interrotta e la sonda di alimentazione deve essere lavata con almeno 10 mL di acqua. NOTA: per i neonati e i pazienti con restrizioni sui fluidi vedere le eccezioni riportate sotto.
- Deve essere usata una siringa adeguata per infondere VITRAKVI attraverso la sonda di alimentazione naso-gastrica.
La sonda deve essere lavata nuovamente con almeno 10 mL di acqua per garantire l'erogazione di VITRAKVI e la pulizia della sonda.
I neonati e i bambini con riduzione dell'assunzione di liquidi possono richiedere un volume di irrigazione minimo compreso tra 0,5 e 1 mL oppure l'insufflazione di aria per l'erogazione di VITRAKVI.
- Iniziare nuovamente l'alimentazione.

Tabella 7: Dimensioni della sonda raccomandate per fascia di età

Paziente	Diametro sonda per prodotti per nutrizione standard	Diametro sonda per prodotti per nutrizione molto densi	Lunghezza sonda (cm)	Volume di riempimento sonda (mL)
Neonato	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Bambino	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Adulto	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/mL soluzione orale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA'
 POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia di larotrectinib indipendentemente dall'istologia tumorale e di studiare i meccanismi di resistenza primaria e secondaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un'analisi aggregata con aumento delle dimensioni del campione, compresa la relazione finale dello studio LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 Giugno 2024
Al fine di analizzare ulteriormente la tossicità a lungo termine e gli effetti sullo sviluppo di larotrectinib nei pazienti pediatrici, con particolare attenzione allo sviluppo neurologico e alle funzioni cognitive, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione finale dello studio LOXO-TRK-15003 (SCOUT), compresi i dati di follow-up a 5 anni.	31 Marzo 2027
Al fine di confermare ulteriormente la dose appropriata raccomandata per i pazienti pediatrici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un modello aggiornato di PK pop basato su un ulteriore campionamento PK in pazienti di età compresa tra 1 mese e 6 anni dallo studio LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 Settembre 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 25 mg capsule rigide
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene larotrectinib solfato, equivalente a 25 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Deglutire intera.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

VITRAKVI 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 25 mg capsule rigide
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene larotrectinib solfato, equivalente a 25 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Deglutire intera.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 100 mg capsule rigide
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene larotrectinib solfato, equivalente a 100 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Deglutire intera.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

VITRAKVI 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 100 mg capsule rigide
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene larotrectinib solfato, equivalente a 100 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Deglutire intera.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzione orale
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene larotrectinib solfato, equivalente a 20 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: saccarosio, E 420, E 1520, E 218. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 mL soluzione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 30 giorni dall'apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

VITRAKVI 20 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VITRAKVI 20 mg/mL soluzione orale
larotrectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene larotrectinib solfato, equivalente a 20 mg di larotrectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: saccarosio, E 420, E 1520, E 218. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 mL soluzione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP
Utilizzare entro 30 giorni dall'apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1385/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

VITRAKVI 25 mg capsule rigide
VITRAKVI 100 mg capsule rigide
larotrectinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- In questo foglio illustrativo si presume che la persona che legge sia la persona che assume il medicinale. Se somministra questo medicinale a suo figlio, sostituisca "lei" con "suo figlio".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VITRAKVI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere VITRAKVI
3. Come prendere VITRAKVI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VITRAKVI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VITRAKVI e a cosa serve

A cosa serve VITRAKVI

VITRAKVI contiene il principio attivo larotrectinib.

Esso viene usato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini per trattare tumori solidi (cancro) in varie parti del corpo che sono causati da un'alterazione nel gene NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, recettore tirosin chinasi neurotrofico).

VITRAKVI viene usato solo se

- questi tumori sono in uno stadio di malattia avanzato o si sono diffusi ad altre parti del corpo, oppure quando la rimozione chirurgica del tumore potrebbe causare complicanze gravi e
- non esistono opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Prima di somministrarle VITRAKVI, il medico effettuerà un test per verificare la presenza di questa alterazione del gene NTRK.

Come funziona VITRAKVI

Nei pazienti con tumore dovuto a un'alterazione del gene NTRK, tale alterazione fa produrre all'organismo una proteina anomala denominata proteina di fusione TRK, che può portare a una crescita cellulare incontrollata e allo sviluppo tumorale.

VITRAKVI blocca l'azione delle proteine di fusione TRK e quindi può ridurre o arrestare la crescita del tumore. Può anche aiutare a ridurre il tumore.

Se ha domande sul funzionamento di VITRAKVI o sul motivo per cui le è stato prescritto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere VITRAKVI

Non prenda VITRAKVI

- se è allergico a larotrectinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Analisi e controlli

VITRAKVI può aumentare il livello degli enzimi epatici ALT e AST nel sangue. Il medico effettuerà delle analisi del sangue prima e durante il trattamento per misurare i livelli di ALT e AST e controllare la funzionalità del fegato.

Altri medicinali e VITRAKVI

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché alcuni medicinali possono modificare l'azione di VITRAKVI o perché VITRAKVI può modificare l'azione di altri medicinali.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento delle infezioni fungine o batteriche, quali itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- un medicinale usato per il trattamento della sindrome di Cushing, il ketaconazolo
- medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV, quali atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina, efavirenz
- un medicinale usato per il trattamento della depressione, il nefazodone
- medicinali usati per il trattamento dell'epilessia, quali fenitoina, carbamazepina, fenobarbital
- un medicinale a base di piante medicinali usato per il trattamento della depressione, noto come Erba di San Giovanni
- un medicinale usato per il trattamento della tubercolosi, la rifampicina
- un medicinale usato per alleviare il dolore forte, l'alfentanil
- medicinali usati per prevenire il rigetto dopo un trapianto d'organo, quali ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- un medicinale usato per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco, la chinidina
- medicinali usati per il trattamento dell'emicrania, quali diidroergotamina, ergotamina
- un medicinale usato per il trattamento a lungo termine del dolore, il fentanil
- un medicinale usato per controllare i movimenti o suoni involontari, il pimozide
- un medicinale che aiuta a smettere di fumare, il bupropione
- medicinali per ridurre i livelli di zucchero nel sangue, quali repaglinide, tolbutamide
- un medicinale che previene la formazione di coaguli del sangue, il warfarin
- un medicinale usato per ridurre la quantità di acido prodotto dallo stomaco, l'omeprazolo
- un medicinale che aiuta a controllare la pressione alta del sangue, il valsartan
- un gruppo di medicinali che aiuta ad abbassare il colesterolo, le statine
- medicinali contenenti ormoni usati per la contraccezione, vedere paragrafo "contraccezione – per uomini e donne" riportato sotto.

Se una di queste condizioni la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

VITRAKVI con cibi e bevande

Non mangi pompelmo e non beva succo di pompelmo durante il trattamento con VITRAKVI. Questo perché il pompelmo può aumentare la quantità di VITRAKVI presente nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta di essere incinta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non deve assumere VITRAKVI durante la gravidanza poiché non è noto l'effetto di VITRAKVI sul feto.

Allattamento

Non allatti mentre assume questo medicinale e nei 3 giorni successivi all'ultima dose. Questo perché non è noto se VITRAKVI passi nel latte materno.

Contraccezione – per uomini e donne

Lei deve evitare di rimanere incinta mentre assume questo medicinale.

Se è in età fertile, il medico dovrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Deve usare metodi contraccettivi efficaci mentre assume VITRAKVI e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose, se

- è in età fertile. Se sta utilizzando contraccettivi ormonali, deve anche adottare un metodo barriera, come il preservativo.
- ha rapporti sessuali con una donna in età fertile.

Chieda al medico qual è il metodo contraccettivo più adatto a lei.

Guida di veicoli, biciclette e utilizzo di macchinari

VITRAKVI può provocare capogiri o stanchezza. In tal caso, non guidi, non vada in bicicletta e non utilizzi nessun attrezzo o macchinario.

3. Come prendere VITRAKVI

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Che dose prendere

Adulti (a partire da 18 anni)

- La dose raccomandata di VITRAKVI è di 100 mg (1 capsula da 100 mg o 4 capsule da 25 mg), due volte al giorno.
- Il medico controllerà la dose e la modificherà secondo necessità.

Bambini e adolescenti

- Il pediatra stabilirà la dose adatta a suo figlio in base all'altezza e al peso.
- La massima dose raccomandata è 100 mg (1 capsula da 100 mg o 4 capsule da 25 mg), due volte al giorno.
- Il pediatra controllerà la dose e la modificherà secondo necessità.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule è disponibile una soluzione orale di VITRAKVI.

Come prendere questo medicinale

- VITRAKVI può essere assunto indipendentemente dai pasti.
- Non mangi pompelmo e non beva succo di pompelmo durante il trattamento con questo medicinale.
- Deglutisca le capsule di VITRAKVI intere, con un bicchiere d'acqua. Non apra, mastichi o frantumi la capsula, perché ha un sapore molto amaro.

Se prende più VITRAKVI di quanto deve

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o si rechi subito in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica una dose di VITRAKVI

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose o se vomita dopo aver assunto il medicinale. Prenda la dose successiva all'ora abituale.

Se interrompe il trattamento con VITRAKVI

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver consultato il medico. È importante che assuma VITRAKVI per tutto il tempo stabilito dal medico.

Se non è in grado di assumere il medicinale come prescritto dal medico, si rivolga subito al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti **effetti indesiderati gravi**:

- sensazione di capogiro, formicolio, sensazione di intorpidimento o sensazione di bruciore alle mani e ai piedi (effetto indesiderato molto comune che può interessare più di 1 persona su 10), difficoltà a camminare normalmente (effetto indesiderato comune che può interessare fino a 1 persona su 10). Questi effetti indesiderati possono essere sintomi di **problemi a carico del sistema nervoso**.

Il medico potrà decidere di ridurre la dose o di sospendere o interrompere definitivamente il trattamento.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- pallore cutaneo e percezione del battito cardiaco, che potrebbero essere sintomi di un basso numero di globuli rossi (anemia)
- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, che potrebbero essere sintomi di un basso numero di globuli bianchi (neutropenia, leucopenia)
- sensazione o stato di malessere (nausea o vomito)
- stitichezza
- dolori ai muscoli (mialgia)
- debolezza muscolare
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- aumento del livello di enzimi epatici nelle analisi del sangue
- aumento di peso.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- alterazione della percezione dei gusti (disgeusia)
- aumento del livello di "fosfatasi alcalina" nelle analisi del sangue (molto comune nei bambini).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VITRAKVI

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad." / "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non usi questo medicinale se nota che le capsule appaiono danneggiate.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VITRAKVI

Il principio attivo è larotrectinib.

Ogni capsula di VITRAKVI da 25 mg contiene 25 mg di larotrectinib (sotto forma di solfato).

Ogni capsula di VITRAKVI da 100 mg contiene 100 mg di larotrectinib (sotto forma di solfato).

Gli altri componenti sono:

Involucro della capsula:

- Gelatina
- Biossido di titanio (E 171)

Inchiostro di stampa:

- Gommalacca
- Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E 132)
- Biossido di titanio (E 171)
- Propilene glicole (E 1520)
- Dimeticone

Descrizione dell'aspetto di VITRAKVI e contenuto della confezione

- VITRAKVI 25 mg è fornito sotto forma di capsula di gelatina dura bianca opaca, (18 mm di lunghezza x 6 mm di larghezza), con la croce BAYER e "LARO 25 mg" stampate in blu sul corpo della capsula.
- VITRAKVI 100 mg è fornito sotto forma di capsula di gelatina dura bianca opaca, (22 mm di lunghezza x 7 mm di larghezza), con la croce BAYER e "LARO 100 mg" stampate in blu sul corpo della capsula.

Ogni scatola contiene 1 flacone di plastica a prova di bambino contenente 56 capsule di gelatina dura.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

VITRAKVI 20 mg/mL soluzione orale
larotrectinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- In questo foglio illustrativo si presume che la persona che legge sia la persona che assume il medicinale. Se somministra questo medicinale a suo figlio, sostituisca "lei" con "suo figlio".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VITRAKVI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere VITRAKVI
3. Come prendere VITRAKVI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VITRAKVI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VITRAKVI e a cosa serve

A cosa serve VITRAKVI

VITRAKVI contiene il principio attivo larotrectinib.

Esso viene usato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini per trattare tumori solidi (cancro) in varie parti del corpo che sono causati da un'alterazione nel gene NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, recettore tirosin chinasi neurotrofico).

VITRAKVI viene usato solo se

- questi tumori sono in uno stadio di malattia avanzato o si sono diffusi ad altre parti del corpo, oppure quando la rimozione chirurgica del tumore potrebbe causare complicanze gravi e
- non esistono opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Prima di somministrarle VITRAKVI, il medico effettuerà un test per verificare la presenza di questa alterazione del gene NTRK.

Come funziona VITRAKVI

Nei pazienti con tumore dovuto a un'alterazione del gene NTRK, tale alterazione fa produrre all'organismo una proteina anomala denominata proteina di fusione TRK, che può portare a una crescita cellulare incontrollata e allo sviluppo tumorale.

VITRAKVI blocca l'azione delle proteine di fusione TRK e quindi può ridurre o arrestare la crescita del tumore. Può anche aiutare a ridurre il tumore.

Se ha domande sul funzionamento di VITRAKVI o sul motivo per cui le è stato prescritto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere VITRAKVI

Non prenda VITRAKVI

- se è allergico a larotrectinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Analisi e controlli

VITRAKVI può aumentare il livello degli enzimi epatici ALT e AST nel sangue. Il medico effettuerà delle analisi del sangue prima e durante il trattamento per misurare i livelli di ALT e AST e controllare la funzionalità del fegato.

Altri medicinali e VITRAKVI

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché alcuni medicinali possono modificare l'azione di VITRAKVI o perché VITRAKVI può modificare l'azione di altri medicinali.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento delle infezioni fungine o batteriche, quali itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina
- un medicinale usato per il trattamento della sindrome di Cushing, il ketakonazolo
- medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV, quali atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutina, efavirenz
- un medicinale usato per il trattamento della depressione, il nefazodone
- medicinali usati per il trattamento dell'epilessia, quali fenitoina, carbamazepina, fenobarbital
- un medicinale a base di piante medicinali usato per il trattamento della depressione, noto come Erba di San Giovanni
- un medicinale usato per il trattamento della tubercolosi, la rifampicina
- un medicinale usato per alleviare il dolore forte, l'alfentanil
- medicinali usati per prevenire il rigetto dopo un trapianto d'organo, quali ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- un medicinale usato per il trattamento delle anomalie del ritmo cardiaco, la chinidina
- medicinali usati per il trattamento dell'emicrania, quali diidroergotamina, ergotamina
- un medicinale usato per il trattamento a lungo termine del dolore, il fentanil
- un medicinale usato per controllare i movimenti o suoni involontari, il pimozide
- un medicinale che aiuta a smettere di fumare, il bupropione
- medicinali per ridurre i livelli di zucchero nel sangue, quali repaglinide, tolbutamide
- un medicinale che previene la formazione di coaguli del sangue, il warfarin
- un medicinale usato per ridurre la quantità di acido prodotto dallo stomaco, l'omeprazolo
- un medicinale che aiuta a controllare la pressione alta del sangue, il valsartan
- un gruppo di medicinali che aiutano ad abbassare il colesterolo, le statine
- medicinali contenenti ormoni usati per la contraccezione, vedere paragrafo "contraccezione – per uomini e donne" riportato sotto.

Se una di queste condizioni la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

VITRAKVI con cibi e bevande

Non mangi pompelmo e non beva succo di pompelmo durante il trattamento con VITRAKVI. Questo perché il pompelmo può aumentare la quantità di VITRAKVI presente nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta di essere incinta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non deve assumere VITRAKVI durante la gravidanza poiché non è noto l'effetto di VITRAKVI sul feto.

Allattamento

Non allatti mentre assume questo medicinale e nei 3 giorni successivi all'ultima dose. Questo perché non è noto se VITRAKVI passi nel latte materno.

Contraccezione – per uomini e donne

Lei deve evitare di rimanere incinta mentre assume questo medicinale.

Se è in età fertile, il medico dovrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Deve usare metodi contraccettivi efficaci mentre assume VITRAKVI e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose, se

- è in età fertile. Se sta utilizzando contraccettivi ormonali, deve anche adottare un metodo barriera, come il preservativo.
- ha rapporti sessuali con una donna in età fertile.

Chieda al medico qual è il metodo contraccettivo più adatto a lei.

Guida di veicoli, biciclette e utilizzo di macchinari

VITRAKVI può provocare capogiri o stanchezza. In tal caso, non guidi, non vada in bicicletta e non utilizzi nessun attrezzo o macchinario.

VITRAKVI contiene:

- **saccarosio:** può essere dannoso per i denti. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale
- 22 mg di **sorbitolo** in 1 mL. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei o il suo bambino è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei o il suo bambino prenda questo medicinale.
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per 5 mL, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.
- 1,6 mg di **propilene glicole** in 1 mL. Se il bambino ha meno di 4 settimane di età, parli con il medico o il farmacista prima di somministrare questo medicinale, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol.
- **paraidrossibenzoato:** può causare reazioni allergiche (anche ritardate)

3. Come prendere VITRAKVI

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Che dose prendere

Adulti (a partire da 18 anni)

- La dose raccomandata di VITRAKVI è di 100 mg (5 mL), due volte al giorno.
- Il medico controllerà la dose e la modificherà secondo necessità.

Bambini e adolescenti

- Il pediatra stabilirà la dose adatta a suo figlio in base all'altezza e al peso.
- La massima dose raccomandata è 100 mg (5 mL), due volte al giorno.
- Il pediatra controllerà la dose e la modificherà secondo necessità.

Come prendere questo medicinale

- VITRAKVI può essere assunto indipendentemente dai pasti.
- Non mangi pompelmo e non beva succo di pompelmo durante il trattamento con questo medicinale.
- Per prendere questo medicinale ha bisogno di un adattatore per il flacone (28 mm di diametro) e di una siringa che può essere usata per somministrare medicinali per bocca. Utilizzare una siringa da 1 ml con incrementi di 0,1 ml per dosi inferiori a 1 ml. Utilizzare una siringa da 5 ml con incrementi di 0,2 ml per dosi uguali o maggiori a 1 ml.
 - Premere sulla capsula di chiusura del flacone e ruotarla in senso antiorario per aprire il flacone.

- Introdurre l'adattatore nel collo del flacone e accertarsi che sia ben fissato.
- Premere completamente lo stantuffo nella siringa, poi introdurre la siringa nell'apertura dell'adattatore. Capovolgere il flacone.
- Riempire la siringa con una piccola quantità di soluzione tirando lo stantuffo verso il basso, quindi spingere lo stantuffo verso l'alto per rimuovere eventuali bolle d'aria di grandi dimensioni presenti nella siringa.
- Tirare lo stantuffo verso il basso fino alla tacca corrispondente alla dose in mL prescritta dal medico.
- Raddrizzare il flacone ed estrarre la siringa dall'adattatore.
- Prendere la siringa in bocca, tenendola rivolta verso l'interno della guancia – questo accorgimento la aiuterà a deglutire il medicinale in modo naturale. Premere lentamente sullo stantuffo.
- Richiudere saldamente il flacone con la capsula di chiusura – lasciare l'adattatore nel flacone.

Se necessario, VITRAKVI può essere somministrato con un sondino naso-gastrico. Per informazioni dettagliate si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se prende più VITRAKVI di quanto deve

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o si rechi subito in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica una dose di VITRAKVI

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose o se vomita dopo aver assunto il medicinale. Prenda la dose successiva all'ora abituale.

Se interrompe il trattamento con VITRAKVI

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver consultato il medico. È importante che assuma VITRAKVI per tutto il tempo stabilito dal medico.

Se non è in grado di assumere il medicinale come prescritto dal medico, si rivolga subito al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti **effetti indesiderati gravi**:

- sensazione di capogiro, formicolio, sensazione di intorpidimento o sensazione di bruciore alle mani e ai piedi (effetto indesiderato molto comune che può interessare più di 1 persona su 10), difficoltà a camminare normalmente (effetto indesiderato comune che può interessare fino a 1 persona su 10). Questi effetti indesiderati possono essere sintomi di **problemi a carico del sistema nervoso**.

Il medico potrà decidere di ridurre la dose o di sospendere o interrompere definitivamente il trattamento.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- pallore cutaneo e percezione del battito cardiaco, che potrebbero essere sintomi di un basso numero di globuli rossi (anemia)
- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, che potrebbero essere sintomi di un basso numero di globuli bianchi (neutropenia, leucopenia)
- sensazione o stato di malessere (nausea o vomito)
- stitichezza
- dolori ai muscoli (mialgia)
- debolezza muscolare
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- aumento del livello di enzimi epatici nelle analisi del sangue
- aumento di peso.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- alterazione della percezione dei gusti (disgeusia)
- aumento del livello di “fosfatasi alcalina” nelle analisi del sangue (molto comune nei bambini).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VITRAKVI

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo “Scad.” / “EXP”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
- Non congelare.
- Dopo l'apertura del flacone, deve utilizzare il medicinale entro 30 giorni dall'apertura.
- Non prenda il medicinale se il flacone o la sua capsula di chiusura appaiono danneggiati o se perdono.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VITRAKVI

Il principio attivo è larotrectinib.

Ogni mL di soluzione orale contiene 20 mg di larotrectinib (sotto forma di solfato).

Gli altri componenti sono:

- Acqua purificata
- Saccarosio
- Idrossipropil betadex
- Glicerolo (E 422)
- Sorbitolo (E 420)
- Citrato di sodio (E 331)
- Sodio diidrogeno fosfato diidrato (E 339)
- Acido citrico (E 330)
- Propilene glicole (E 1520)
- Sorbato di potassio (E 202)
- Metil paraidrossibenzoato (E 218)

- Aroma di agrumi
- Aroma naturale

Vedere “VITRAKVI contiene” nel paragrafo 2 per ulteriori informazioni.

Descrizione dell’aspetto di VITRAKVI e contenuto della confezione

VITRAKVI è una soluzione orale limpida di colore da giallo ad arancione.

Ogni scatola contiene 1 flacone di vetro a prova di bambino contenente 100 mL di soluzione orale.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).