▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält Larotrectinibsulfat entsprechend 20 mg Larotrectinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Farblose bis gelbe oder orangefarbene oder rote oder bräunliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit VITRAKVI sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Vor Einleitung der Therapie mit VITRAKVI sollte das Vorliegen einer *NTRK*-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 100 mg Larotrectinib zweimal täglich, bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf der Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA). Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m^2 Larotrectinib zweimal täglich (maximal 100 mg pro Dosis), bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.
Für pädiatrische Patienten von der Geburt bis zu weniger als 3 Monaten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg/m^2 zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Ausgelassene Dosis
Der Patient darf nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde, um diese auszugleichen. Die nächste Dosis soll zum nächsten geplanten Zeitpunkt eingenommen werden. Wenn sich der Patient nach Einnahme einer Dosis übergeben muss, darf keine zusätzliche Dosis eingenommen werden, um dies auszugleichen.

Dosisanpassung
Bei allen Grad-2-Nebenwirkungen kann es angebracht sein, die Behandlung fortzusetzen. Es wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen, um sicherzustellen, dass sich die Toxizität nicht verschlimmert.

Bei allen Grad-3- oder 4-Nebenwirkungen, die nicht mit Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests in Verbindung stehen:

- VITRAKVI sollte ausgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder auf den Ausgangsstatus oder Grad 1 zurückgegangen ist. Wiederaufnahme bei der nächsten Dosisanpassung, wenn die Nebenwirkung innerhalb von 4 Wochen abgeklungen ist.
- VITRAKVI sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen abgeklungen ist.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,0 m^2	Pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten oder älter mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m^2	Pädiatrische Patienten unter 3 Monaten
Erste	75 mg zweimal täglich	75 mg/m^2 zweimal täglich	25 mg/m^2 zweimal täglich
Zweite	50 mg zweimal täglich	50 mg/m^2 zweimal täglich	-
Dritte	100 mg einmal täglich	25 mg/m^2 zweimal täglich[a]	-

[a] Pädiatrische Patienten unter der dritten Dosisanpassung von 25 mg/m² zweimal täglich sollten mit dieser Dosis (25 mg/m² zweimal täglich) weiterbehandelt werden, selbst wenn die Körperoberfläche sich während der Behandlung vergrößert.

VITRAKVI sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, die VITRAKVI nach drei Dosisanpassungen nicht vertragen.

Die empfohlenen Dosisanpassungen im Falle von Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests während der Behandlung mit VITRAKVI sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen und Behandlung für VITRAKVI bei Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests

Laborparameter	Empfohlene Maßnahmen
Grad 2 ALT und/oder AST (> 3 x ONG und ≤ 5 x ONG)	- Nach Bekanntwerden der Grad-2-Toxizität sind bis zum Abklingen der Toxizität häufig serielle Laborkontrollen durchzuführen, um festzustellen, ob eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich ist.
Grad 3 ALT und/oder AST (> 5 x ONG und ≤ 20 x ONG) oder Grad 4 ALT und/oder AST (> 20 x ONG), mit Bilirubin < 2 x ONG	- Behandlung aussetzen, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder auf den Ausgangsstatus zurückgegangen ist. Die Leberfunktion ist bis zum Abklingen oder Rückkehr auf den Ausgangsstatus häufig zu überwachen. Klingt eine Nebenwirkung nicht ab, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen. - Wiederaufnahme bei der nächsten Dosisanpassung, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind. Die Behandlung sollte nur bei Patienten wiederaufgenommen werden, bei denen der Nutzen das Risiko überwiegt. - Behandlung dauerhaft absetzen, wenn nach Wiederaufnahme der Behandlung ein Anstieg von ALT und/oder AST auf Grad 4 stattfindet.
ALT und/oder AST ≥ 3 x ONG mit Bilirubin ≥ 2 x ONG	- Behandlung aussetzen und Leberfunktion häufig überwachen bis zum Abklingen oder Rückkehr auf den Ausgangsstatus. - Dauerhaftes Absetzen der Behandlung in Erwägung ziehen. - Die Behandlung sollte nur bei Patienten wiederaufgenommen werden, bei denen der Nutzen das Risiko überwiegt. - Bei Wiederaufnahme mit der nächstniedrigen Dosis beginnen. Bei Wiederaufnahme häufig Leberfunktion kontrollieren. - Behandlung dauerhaft absetzen, wenn die Nebenwirkung nach Wiederaufnahme der Behandlung erneut auftritt.

ALT Alanin-Aminotransferase
AST Aspartat-Aminotransferase
ONG Obere Normgrenze

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit mäßig (Child-Pugh B) bis stark (Child-Pugh C) eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anfangsdosis von VITRAKVI um 50 % reduziert werden. Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren
Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erforderlich ist, sollte die VITRAKVI-Dosis um 50 % reduziert werden. Nach dem Absetzen des Inhibitors für 3 bis 5 Eliminationshalbwertszeiten sollte die VITRAKVI-Behandlung mit der vor der Behandlung mit dem CYP3A4-Inhibitor eingenommenen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

VITRAKVI ist zum Einnehmen bestimmt.

VITRAKVI ist als Kapsel oder Lösung zum Einnehmen mit äquivalenter oraler Bioverfügbarkeit erhältlich und kann austauschbar angewendet werden.

Die Lösung zum Einnehmen sollte oral mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Volumen von 1 ml oder 5 ml oder enteral über eine Nasen- oder Magensonde verabreicht werden.

- Für Dosen von weniger als 1 ml sollte eine 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Das berechnete Dosisvolumen sollte auf die nächstgelegenen 0,1 ml gerundet werden.
- Für Dosen von 1 ml oder mehr sollte eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Das berechnete Dosisvolumen sollte auf die nächstgelegenen 0,2 ml gerundet werden.
- VITRAKVI sollte nicht mit Sondennahrung gemischt werden, wenn die Gabe über eine Nasen- oder Magensonde erfolgt. Ein Mischen mit der Sondennahrung kann zum Verschluss der Sonde führen.
- Hinweise zur Anwendung der Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und Sonden siehe Abschnitt 6.6.

Die Lösung zum Einnehmen kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden, darf aber nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirksamkeit bezogen auf Tumorarten

Der Nutzen von VITRAKVI wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumore eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen. Die positiven Wirkungen von VITRAKVI wurden auf Basis der Gesamtansprechrate (ORR) und Ansprechdauer in einer begrenzten Anzahl von Tumortypen nachgewiesen. Das Ausmaß der Wirkung kann je nach Tumorart sowie je nach gleichzeitig vorhandenen anderen genomischen Veränderungen unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1). Aus diesen Gründen sollte VITRAKVI nur verwendet werden, wenn keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde, oder wenn diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind (d.h. keine zufriedenstellenden Therapieoptionen).

Neurologische Reaktionen

Bei Patienten unter Larotrectinib wurden neurologische Reaktionen einschließlich Schwindelgefühl, Gangstörungen und Parästhesien beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten neurologischen Reaktionen traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Je nach Schweregrad und Dauer dieser Symptome sollte das Aus- bzw. Absetzen oder eine Dosisreduktion von VITRAKVI in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests, einschließlich erhöhte ALT-, AST-, alkalische Phosphatase (ALP)- und Bilirubin-Werte, wurden bei Patienten unter Larotrectinib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Anstiege der ALT und AST traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Fälle von Hepatotoxizität mit Anstiegen von ALT und/oder AST auf Schweregrad 2, 3 oder 4 und Anstiegen von Bilirubin auf ≥ 2 x ONG wurden berichtet.
Bei Patienten mit Anstiegen der hepatischen Transaminasen ist die Dosis von VITRAKVI je nach Schweregrad auszusetzen, anzupassen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Leberfunktion einschließlich der ALT-, AST-, ALP- und Bilirubin-Werte ist vor Verabreichung der ersten Dosis, danach im ersten Behandlungsmonat alle 2 Wochen, anschließend in den nächsten 6 Behandlungsmonaten monatlich und danach regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen. Bei Patienten mit erhöhten Transaminase-Werten ist die Test-Frequenz zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A4-/P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von starken und mäßigen CYP3A4-/P-gp-Induktoren zusammen mit VITRAKVI ist aufgrund des Risikos einer verminderten Exposition zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis mindestens einen Monat nach dem Ende der Behandlung mit VITRAKVI eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).
Zeugungsfähige Männer mit nicht schwangeren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat: Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Natriumbenzoat pro 1 ml.
Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Larotrectinib

Wirkung von CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf Larotrectinib
Larotrectinib ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A, P-Glycoprotein (P-gp) und Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Bei Verabreichung von VITRAKVI zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sowie P-gp- und BCRP-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol oder Grapefruit) kann die Plasmakonzentration von Larotrectinib ansteigen (siehe Abschnitt 4.2).
Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit 200 mg Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor sowie P-gp- und BCRP-Inhibitor) einmal täglich über 7 Tage die C_{max} und AUC von Larotrectinib um das 2,8- bzw. 4,3-Fache anstiegen.
Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit einer Einzeldosis von 600 mg Rifampicin (einem P-gp- und BCRP-Inhibitor) die C_{max} und AUC von Larotrectinib um das 1,8- bzw. 1,7-Fache anstiegen.

Wirkung von CYP3A- und P-gp-Induktoren auf Larotrectinib
Bei Verabreichung von VITRAKVI zusammen mit starken oder moderaten CYP3A-Induktoren und starken P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin oder Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Larotrectinib absinken; die gemeinsame Verabreichung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg VITRAKVI zusammen mit 600 mg Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor) einmal täglich über 11 Tage die C_{max} und AUC von Larotrectinib um 71 % bzw. 81 % abfielen. Es liegen keine klinischen Daten über die Wirksamkeit eines moderaten Induktors vor, aber es wird eine verminderte Larotrectinib-Exposition erwartet.

Wirkungen von Larotrectinib auf andere Substanzen

Wirkung von Larotrectinib auf CYP3A-Substrate
Klinische Daten von gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von VITRAKVI (100 mg zweimal täglich über 10 Tage) die C_{max} und AUC von oralem Midazolam im Vergleich zu Midazolam allein um das 1,7-Fache anstiegen, was darauf hindeutet, dass Larotrectinib ein schwacher Inhibitor von CYP3A ist.
Bei Patienten unter VITRAKVI muss die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Bereich (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus oder Tacrolimus) mit Vorsicht erfolgen. Wenn bei Patienten unter VITRAKVI die gleichzeitige Anwendung dieser CYP3A-Substrate mit engem therapeutischem Bereich erforderlich ist, muss unter Umständen die Dosis der CYP3A-Substrate aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden.

Wirkung von Larotrectinib auf CYP2B6-Substrate
In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib ein Induktor von CYP2B6 ist. Bei Verabreichung von Larotrectinib zusammen mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz) kann sich deren Exposition vermindern.

Wirkung von Larotrectinib auf Substrate anderer Transporter
In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib ein Inhibitor von OATP1B1 ist. Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit OATP1B1-Substraten durchgeführt. Demzufolge kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Verabreichung von Larotrectinib zusammen mit OATP1B1-Substraten (z. B. Valsartan, Statine) deren Exposition erhöht werden kann.

Wirkung von Larotrectinib auf Substrate PXR-regulierter Enzyme
In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib ein schwacher Induktor von PXR-regulierten Enzymen ist (z. B. CYP2C-Familie und UGT). Die gleichzeitige Verabreichung von Larotrectinib mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (z. B. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition vermindern.

Hormonelle Kontrazeptiva
Es ist derzeit nicht bekannt, ob Larotrectinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Daher sollte Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode zu nutzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus kann das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes nicht ausgeschlossen werden, wenn Larotrectinib bei Schwangeren angewendet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit VITRAKVI ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
Zeugungsfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Da derzeit nicht bekannt ist, ob Larotrectinib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann, sollte Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode zu nutzen.
Zeugungsfähige Männer mit nicht schwangeren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Larotrectinib bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VITRAKVI während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Larotrectinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen.
Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
Das Stillen soll während der Behandlung mit VITRAKVI und für eine Dauer von 3 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Larotrectinib auf die Fertilität vor. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden keine relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VITRAKVI hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten unter Larotrectinib wurden Schwindelgefühl und Ermüdung beschrieben, die überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2 waren und in den ersten 3 Behandlungsmonaten auftraten. Dies kann während dieses Zeitraums einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind anzuweisen, keine Fahrzeuge zu lenken und Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend sicher sind, dass die Behandlung mit VITRAKVI keine negativen Auswirkungen auf sie hat (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) von VITRAKVI in absteigender Häufigkeit waren erhöhte ALT (36 %), erhöhte AST (33 %), Erbrechen (30 %), Anämie (28 %), Obstipation (28 %), Diarrhoe (27 %), Übelkeit (24 %), Fatigue (23 %) und Schwindelgefühl (20 %). Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 2 oder 3. Grad 4 war der höchste gemeldete Grad für die Nebenwirkungen und umfasste eine erniedrigte Neutrophilenzahl (2 %), erhöhte ALT (1 %), erhöhte AST, erniedrigte Leukozytenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, Muskelschwäche und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (zu je < 1 %). Für die Nebenwirkungen Anämie (7 %), Gewichtszunahme (6 %), Diarrhoe (4 %), Gangstörung und Erbrechen (jeweils 1 %) und Fatigue, Schwindelgefühl, Parästhesie, Übelkeit, Myalgie und Obstipation (jeweils < 1 %) war Grad 3 der höchste gemeldete Grad.
Bei 2 % der Patienten wurde VITRAKVI aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen (je 2 Fälle Neutrophilenzahl erniedrigt, ALT erhöht und AST erhöht, je 1 Fall Gangstörung und Muskelschwäche) dauerhaft abgesetzt. Die meisten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von VITRAKVI wurde an 361 Patienten mit TRK-Fusions-positiven Tumoren in den drei laufenden klinischen Studien 1, 2 („NAVIGATE“) und 3 („SCOUT“) sowie nach Markteinführung beurteilt. Die Sicherheitspopulation umfasste Patienten mit einem medianen Alter von 39,0 Jahren (Spanne: 0 bis 90), wobei 37 % der Patienten pädiatrische Patienten waren. Die mediane Behandlungsdauer für die gesamte Sicherheitspopulation (n=361) betrug 16,2 Monate (Spanne: 0,1 bis 89,1).
Die bei Patienten (n=361) unter VITRAKVI aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgelistet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen klassifiziert.
Es werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (gesamte Sicherheitspopulation, n = 361) sowie nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad 3 und 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	
	Häufig	Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie)[a] Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)[a]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad 3 und 4
	Gelegentlich		Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)[a, b]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl	
	Häufig	Gangstörung Parästhesie	Gangstörung
	Gelegentlich		Schwindelgefühl Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen Diarrhoe	
	Häufig	Dysgeusie[c]	Diarrhoe Erbrechen
	Gelegentlich		Übelkeit Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Leberverletzung[d]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie	
	Häufig	Muskelschwäche	
	Gelegentlich		Myalgie Muskelschwäche[a, b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
	Gelegentlich		Fatigue
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme)	
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht[a] Aspartataminotransferase (AST) erhöht[a] Gewicht erhöht (anomale Gewichtszunahme)
	Gelegentlich		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht[a, b]

[a] Es wurden Nebenwirkungen vom Grad 4 berichtet.
[b] Die Häufigkeit eines jeden Grades betrug < 1 %
[c] Die UAW Dysgeusie beinhaltet die bevorzugten Begriffe „Dysgeusie" und „Geschmacksstörung"
[d] Einschließlich Fälle mit ALT/AST ≥ 3 x ONG und Bilirubin ≥ 2 x ONG

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven pädiatrischen Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 135); alle Grade

Systemorganklasse	Häufigkeit	Säuglinge und Kleinkinder (n = 43)[a]	Kinder (n = 67)[b]	Jugendliche (n = 25)[c]	Pädiatrische Patienten (n = 135)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie) Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie) Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)
	Häufig		Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)	Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie)	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig			Schwindelgefühl	
	Häufig	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl Parästhesie Gangstörung	Parästhesie Gangstörung	Schwindelgefühl Parästhesie Gangstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen Diarrhoe	Übelkeit Obstipation Erbrechen Diarrhoe	Übelkeit Obstipation Erbrechen Diarrhoe	Übelkeit Obstipation Erbrechen Diarrhoe
	Häufig		Dysgeusie		Dysgeusie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig		Myalgie	Myalgie	Myalgie
	Häufig	Muskelschwäche	Muskelschwäche	Muskelschwäche	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

[a] Säuglinge/Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate): Es wurden 5 Fälle einer Grad 4-Reaktion Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) und 2 Fälle von erhöhter alkalischer Phosphatase im Blut berichtet. Grad 3-Reaktionen beinhalteten 11 Fälle von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), 4 Fälle von ALT erhöht, jeweils 3 Fälle von Anämie, Diarrhoe und Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) und jeweils 2 Fälle von alkalischer Phosphatase im Blut erhöht und Erbrechen und 1 Fall von AST erhöht.
[b] Kinder (2 bis 11 Jahre): Es wurde 1 Fall einer Grad 4-Reaktion von Leukozytenzahl erniedrigt berichtet. Es wurden 9 Fälle einer Grad 3-Reaktion von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), 4 Fälle von Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme), jeweils 2 Fälle von ALT erhöht, Anämie, Diarrhoe und Erbrechen und jeweils 1 Fall von AST erhöht, Gangstörung, Parästhesie und Myalgie berichtet.
[c] Jugendliche (12 bis < 18 Jahre): Es wurden keine Grad 4-Reaktionen berichtet. Es wurde jeweils 1 Fall einer Grad 3-Reaktion von ALT erhöht, AST erhöht, Fatigue, Gangstörung und Muskelschwäche berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Reaktionen
In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 361) war der maximale Schweregrad der beobachteten neurologischen Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 bei 10 Patienten (3 %); beschrieben wurden Gangstörung (4 Patienten, 1 %), Schwindelgefühl (3 Patienten, < 1 %) und Parästhesie (3 Patienten, < 1 %). Die Gesamtinzidenz war 20 % für Schwindelgefühl, 7 % für Parästhesie und 5 % für Gangstörung. Neurologische Reaktionen, die zu Dosisanpassungen oder -unterbrechungen führten, beinhalteten Schwindelgefühl (1 %), Gangstörung (< 1 %) und Parästhesie (< 1 %). Bei einem Patienten wurde die Behandlung aufgrund von Grad-3-Gangstörung dauerhaft abgesetzt. In allen Fällen außer einem konnten Patienten mit nachgewiesener Antitumoraktivität, die eine Do-

sisreduktion benötigten, die Behandlung mit einer reduzierten Dosis und/oder einer reduzierten Dosierungshäufigkeit fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatotoxizität
Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests, einschließlich ALT, AST, ALP und Bilirubin, wurden bei mit VITRAKVI behandelten Patienten beobachtet.
In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 361) war der maximale Schweregrad des beobachteten Transaminasenanstiegs eine Grad-4-Erhöhung der ALT bei 7 Patienten (2 %) und eine AST-Erhöhung bei 4 Patienten (1 %). Eine Grad-3-Erhöhung der ALT und AST bei jeweils 26 (7 %) bzw. 22 (6 %) Patienten. Die meisten Grad-3-Erhöhungen traten vorübergehend in den ersten drei Behandlungsmonaten auf und klangen in den Monaten 3-4 bis auf Grad 1 ab. Grad-2-Erhöhungen der ALT und AST wurden bei jeweils 37 (10 %) bzw. 33 (9 %) Patienten beobachtet, eine Grad-1-Erhöhung der ALT und AST trat bei 173 (48 %) bzw. 177 (49 %) Patienten auf.
Ein Anstieg der ALT und AST, der zu Dosisanpassungen oder -unterbrechungen führte, trat bei 25 (7 %) bzw. 21 (6 %) Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Zwei Patienten brachen die Therapie dauerhaft ab, davon 1 Patient aufgrund einer Grad-3-Erhöhung der ALT und einer Grad-3-Erhöhung der AST.
Fälle von Hepatotoxizität mit Anstiegen von ALT und/oder AST auf Schweregrad 2, 3 oder 4 und Anstiegen von Bilirubin auf ≥ 2 x ONG wurden berichtet. In manchen Fällen wurde die Dosis von VITRAKVI ausgesetzt und mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen, während in anderen Fällen die Behandlung dauerhaft abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Von den 361 Patienten, die mit VITRAKVI behandelt wurden, waren 135 Patienten (37 %) von der Geburt bis < 18 Jahre alt (n=13 von der Geburt bis < 3 Monate, n=4 ≥ 3 Monate bis < 6 Monate, n=17 ≥ 6 Monate bis < 12 Monate, n=9 ≥ 12 Monate bis < 2 Jahre, n=30 ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, n=37 ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, n=25 ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2 und klangen ohne Dosisanpassung oder Absetzen von VITRAKVI ab. Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 wurden im Allgemeinen häufiger bei Patienten im Alter von < 6 Jahren beobachtet. Sie wurden bei 77 % der Patienten von der Geburt bis < 3 Monate und bei 47 % der Patienten ≥ 3 Monate bis < 6 Jahre gemeldet. Es wurde berichtet, dass eine erniedrigte Neutrophilenzahl zum Abbruch der Studie, zur Dosisänderung und zur Dosisunterbrechung geführt hat.

Ältere Patienten
Von den 361 Patienten in der gesamten Sicherheitspopulation, die VITRAKVI erhielten, waren 69 Patienten (19 %) ≥ 65 Jahre und 22 Patienten (6 %) ≥ 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stimmt mit dem Profil jüngerer Patienten überein. Die Nebenwirkung Schwindelgefühl (30 % versus 28 % bei allen erwachsenen Patienten), Anämie (36 % versus 28 % bei allen erwachsenen Patienten), Diarrhoe (25 % versus 23 % bei allen erwachsenen Patienten), Muskelschwäche (13 % versus 11 % bei allen erwachsenen Patienten), Thrombozytenzahl erniedrigt (12 % versus 6 % bei allen erwachsenen Patienten), Gangstörung (9 % versus 5 % bei allen erwachsenen Patienten) und Dysgeusie (9 % versus 6 % bei allen erwachsenen Patienten) traten häufiger bei Patienten ≥ 65 Jahren auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem nationalen Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von VITRAKVI vor. Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Bei einer Überdosierung sollten Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX12.

Wirkmechanismus

Larotrectinib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver und selektiver Tropomyosin-Rezeptor-Kinase(TRK)-Inhibitor, der gezielt entwickelt wurde, um eine Wirkung auf Off-Target-Kinasen zu vermeiden. Das Ziel von Larotrectinib sind die Proteine der TRK-Familie, die TRKA, TRKB und TRKC beinhalten und durch die Gene *NTRK1*, *NTRK2* bzw. *NTRK3* kodiert werden. In einem breit angelegten Testpanel mit gereinigten Enzymen hemmte Larotrectinib TRKA, TRKB und TRKC mit IC_{50}-Werten von 5-11 nM. Die einzige andere Kinaseaktivität trat bei 100-mal höheren Konzentrationen auf. Larotrectinib zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tumormodellen

eine Antitumoraktivität in Zellen mit konstitutiver Aktivierung von TRK-Proteinen aufgrund von Genfusionen oder Deletion einer regulatorischen Proteindomäne sowie in Zellen mit Überexpression von TRK-Proteinen.

In-frame-Genfusionen aufgrund chromosomaler Rearrangements der humanen Gene *NTRK1*, *NTRK2* und *NTRK3* führen zur Bildung von onkogenen TRK-Fusionsproteinen. Die entstehenden neuartigen chimären onkogenen Proteine werden aberrant exprimiert und bedingen eine konstitutive Kinaseaktivität mit anschließender Aktivierung nachgeschalteter zellulärer Signalwege, die an der Zellproliferation und am Zellüberleben beteiligt sind und zu TRK-Fusions-positiven Tumoren führen.

Nach Progression unter TRK-Inhibitoren wurden erworbene Resistenzmutationen beobachtet. Larotrectinib hatte minimale Aktivität in Zelllinien mit Punktmutationen in der TRKA-Kinasedomäne, einschließlich der klinisch nachgewiesenen, erworbenen Resistenzmutation G595R. Punktmutationen in der TRKC-Kinasedomäne, die eine klinisch nachgewiesene, erworbene Resistenz gegenüber Larotrectinib verleihen, sind G623R, G696A und F617L.

Die molekularen Ursachen für die primäre Resistenz gegen Larotrectinib sind nicht bekannt. Es ist daher nicht bekannt, ob das Vorhandensein eines begleitenden onkogenen Treibers zusätzlich zu einer *NTRK*-Genfusion die Wirksamkeit der TRK-Hemmung beeinflusst. Die gemessene Auswirkung jeglicher begleitender genomischer Veränderungen auf die Wirksamkeit von Larotrectinib ist im Folgenden dargestellt (siehe klinische Wirksamkeit).

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie
Bei 36 gesunden erwachsenen Probanden, die Einzeldosen von 100 mg bis 900 mg erhielten, hat VITRAKVI das QT-Intervall in keinerlei klinisch relevantem Ausmaß verlängert.
Die Dosis von 200 mg entspricht einer maximalen Exposition (C_{max}) ähnlich derjenigen, die bei einer zweimal täglichen Dosis von 100 mg Larotrectinib im Steady State beobachtet wird. Bei der Gabe von VITRAKVI wurde eine Verkürzung des QTcF-Intervalls beobachtet, wobei die maximale mittlere Wirkung 3 bis 24 Stunden nach der C_{max} beobachtet wurde. Der geometrische Mittelwert der Verkürzung des QTcF-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert betrug -13,2 ms (Spanne -10 bis -15,6 ms). Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist nicht geklärt.

Klinische Wirksamkeit

Überblick über die Studien
Die Wirksamkeit und Sicherheit von VITRAKVI wurde in drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Krebspatienten untersucht (Tabelle 5). Zwei Studien sind noch nicht abgeschlossen.
Patienten mit und ohne dokumentierter *NTRK*-Genfusion konnten an Studie 1 und Studie 3 („SCOUT") teilnehmen. Bei Patienten, die in Studie 2 („NAVIGATE") aufgenommen wurden, musste ein TRK-Fusions-positiver Tumor vorliegen. Die aus allen drei Studien gepoolte Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse beinhaltet 364 Patienten mit TRK-Fusions-positiven Tumoren mit messbarer Erkrankung nach den RECIST-Kriterien v1.1 und einem nicht im ZNS liegenden Primärtumor, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten hatten (Stand Juli 2024). Diese Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen. Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte waren die von einem verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BIRC) bestimmte Gesamtansprechrate (ORR) und Ansprechdauer (DOR).
Zusätzlich wurden 60 Patienten mit primären ZNS-Tumoren und messbarer Erkrankung zu Baseline in Studie 2 („NAVIGATE") und Studie 3 („SCOUT") behandelt. Siebenundfünfzig von 60 Patienten mit primären ZNS-Tumoren hatten zuvor eine Krebstherapie erhalten (chirurgischer Eingriff, Radiotherapie und/oder vorangegangene systemische Therapie). Das Tumoransprechen wurde vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST-v1.1-Kriterien beurteilt.

Die Identifizierung der *NTRK*-Genfusionen beruhte auf den Gewebeproben für die molekularen Testverfahren: Next Generation Sequencing (NGS; 327 Patienten), Polymerase-Kettenreaktion (PCR; 14 Patienten), Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH; 18 Patienten) und andere Testmethoden (Sequencing, Nanostring, Sanger Sequencing oder Chromosome Microarray), die bei 5 Patienten angewendet wurden.

Tabelle 5: Klinische Studien, die zu den Wirksamkeitsanalysen für solide und primäre ZNS-Tumoren beitragen.

Titel der Studie, Design und Patientenpopulation	Dosis und Formulierung	In der Wirksamkeitsanalyse erfasste Tumortypen	n
Studie 1 NCT02122913 • Offene Dosiseskalations- und -expansionsstudie der Phase I; für die Expansionsphase waren Tumore mit *NTRK*-Genfusion Voraussetzung • Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion	Dosen bis zu 200 mg ein- oder zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Schilddrüse (n = 4) Speicheldrüse (n = 3) GIST (n = 2)[a] Weichteilsarkom (n = 2) NSCLC (n = 1)[b, c] Unbekannter Primärtumor (n = 1)	13
Studie 2 "NAVIGATE" NCT02576431	100 mg zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder	NSCLC (n = 29)[b, c] Weichteilsarkom (n = 28)	210

Titel der Studie, Design und Patientenpopulation	Dosis und Formulierung	In der Wirksamkeitsanalyse erfasste Tumortypen	n
• Multinationale, offene Tumor-Basket-Studie der Phase II • Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion	20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Schilddrüse (n = 26)[b] Kolon (n = 25) Speicheldrüse (n = 24) Primärer ZNS-Tumor (n = 19) Melanom (n = 10)[b] Brust, nicht sekretorisch (n = 10)[b] Pankreas (n = 7) Brust, sekretorisch (n = 5) Cholangiokarzinom (n = 4) GIST (n = 3)[a] Gastrisch (n = 3) Prostata (n = 2) Appendix, atypisches karzinoides Lungenkarzinom, Knochensarkom, Zervix, Hepatisch[e], Duodenal, äußerer Gehörgang[b], Ösophageal, SCLC[b, d], Rektal, Hoden[b], Thymus, unbekannter Primärtumor, Urothelial, Uterus (jeweils n = 1)	
Studie 3 "SCOUT" NCT02637687 • Multinationale, offene Dosiseskalations- und -expansionsstudie der Phase I/II; In der Expansionskohorte der Phase II waren fortgeschrittene solide Tumore mit einer *NTRK*-Genfusion, einschließlich lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom, Voraussetzung • Kinder und Jugendliche von der Geburt bis 21 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oder mit primären ZNS-Tumoren	Dosen bis zu 100 mg/m^2 zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Infantiles Fibrosarkom (n = 49) Weichteilsarkom (n = 42)[b] Primärer ZNS-Tumor (n = 41) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n = 2) Knochensarkom (n = 2) Brust, sekretorisch, Zervix, Lipofibromatose, Melanom, Schilddrüse (jeweils n = 1)	141
Gesamtzahl der Patienten (n)*			364

* umfasst 304 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und 60 Patienten mit primären ZNS-Tumoren (einschließlich Astrozytom, Gangliogliom, Glioblastom, Gliom, glioneuronaler Tumore, neuronaler und gemischter neuronaler Gliatumore, Oligodendrogliom und primitiver neuroektodermaler Tumore, nicht spezifiziert) mit Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt

[a] GIST: gastrointestinaler Stromatumor

[b] Hirnmetastasen wurden bei einigen Patienten in den folgenden Tumorarten festgestellt: Lunge (NSCLC, SCLC), Schilddrüse, Melanom, Brustkrebs (nicht sekretorisch), externer Gehörgang, Weichteilsarkom und Hoden

[c] NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

[d] SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

[e] hepatozelluläres Karzinom

Die Baseline-Charakteristika für die gepoolten 304 Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 44,5 Jahre (Spanne 0-90 Jahre); 33 % < 18 Jahre und 67 % ≥18 Jahre; 55 % weiß und 47 % männlich; ECOG-PS 0-1 (88 %), 2 (10 %) oder 3 (2 %). Einundneunzig Prozent der Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Tumorerkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie). Von diesen Patienten hatten 72 % zuvor eine systemische Therapie (Median ein früheres systemisches Therapieregime) erhalten. Achtundzwanzig Prozent aller Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten. Bei diesen 304 Patienten waren die häufigsten Tumortypen Weichteilsarkom (24 %), infantiles Fibrosarkom (16 %), Lungenkarzinom (11 %), Schilddrüsentumor (10 %), Speicheldrüsentumor (9 %) und Kolonkarzinom (8 %).

Die Baseline-Charakteristika für die 60 Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit einer vom Prüfarzt beurteilten *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 9,1 Jahre (Spanne 0-79 Jahre); 43 Patienten < 18 Jahre, 17 Patienten ≥ 18 Jahre, 39 Patienten weiß und 28 Patienten männlich; ECOG-PS 0-1 (52 Patienten) oder 2 (5 Patienten). Siebenundfünfzig (95 %) Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Krebserkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie). Im Median hatten die Patienten ein vorheriges systemisches Therapieregime erhalten.

Wirksamkeitsergebnisse

Die gepoolten Wirksamkeitsergebnisse für Gesamtansprechrate, Ansprechdauer und Zeit bis zum ersten Ansprechen in der primären Analyse der Population (n = 304) und mit post-hoc Zusatz von primären ZNS-Tumoren (n = 60), die zur gepoolten Population (n = 364) führte, sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 6: Gepoolte Wirksamkeitsergebnisse bei soliden Tumoren einschließlich und ausgenommen primärer ZNS-Tumoren

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren (n = 304)[a]	Analyse von soliden Tumoren einschließlich primären ZNS-Tumoren (n = 364)[a, b]
Gesamtansprechrate (ORR) % (n) [95%-KI]	65 % (198) [59; 70]	60 % (219) [55; 65]
Komplette Remission (CR)	22 % (66)	20 % (71)
Komplette pathologische Remission[c]	7 % (20)	5 % (20)
Partielle Remission (PR)	37 % (112)	35 % (128)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median, Monate) [Spanne]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 49,87]
Ansprechdauer (Median, Monate) [Spanne] **% mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten** **% mit einer Dauer von ≥ 24 Monaten** **% mit einer Dauer von ≥ 36 Monaten** **% mit einer Dauer von ≥ 48 Monaten**	43,3 [0,0+; 84,7+] 80 % 66 % 57 % 48 %	43,3 [0,0+; 84,7+] 79 % 65 % 54 % 47 %

+ bedeutet derzeit laufend
[a] Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1 für solide Tumoren außer primäre ZNS-Tumoren (304 Patienten).
[b] Beurteilt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren (60 Patienten).
[c] Eine pathologische CR war eine CR, die von Patienten erzielt wurde, die mit Larotrectinib behandelt wurden und sich anschließend einer operativen Resektion unterzogen, wobei die postoperative Pathologiebewertung keine lebensfähige Tumorzellen und negative Ränder ergab. Das präoperative beste Ansprechen bei diesen Patienten wurde als pathologische CR nach Operation gemäß RECIST v.1.1 reklassifiziert.

Tabelle 7: Gesamtansprechrate und Ansprechdauer nach Tumortyp*

Tumortyp	Patienten (n = 364)	ORR[a]		DOR			
		%	95%-KI	Monate			Spanne (Monate)
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Weichteilsarkom	72	68 %	56 %; 79 %	80 %	72 %	60 %	0,03+; 84,7+
Primärer ZNS-Tumor	60	35 %	23 %; 48 %	66 %	50 %	50 %	2,8+; 70,9+
Infantiles Fibrosarkom	49	94 %	83 %; 99 %	83 %	66 %	60 %	1,6+; 73,7+
Lunge	32	69 %	50 %; 84 %	75 %	52 %	45 %	1,9+; 67,2+
Schilddrüse	31	65 %	45 %; 81 %	85 %	63 %	47 %	3,7; 83,9+
Speicheldrüse	27	85 %	66 %; 96 %	91 %	86 %	76 %	2,7; 81,1+
Kolon	25	48 %	28 %; 69 %	83 %	62 %	31 %	3,9; 56,3+
Brust	16						
Nicht-sekretorisch[c]	10	30 %	7 %; 65 %	67 %	0 %	0 %	7,4; 15,3
Sekretorisch[b]	6	83 %	36 %; 100 %	80 %	80 %	80 %	11,1; 69,2+
Melanom	11	45 %	17 %; 77 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	7	14 %	0 %; 58 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinaler Stromatumor	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Knochensarkom	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	50 %	32,9; 44,5
Zervix	2	50 %	1 %; 99 %	100 %	NR	NR	18,7+; 18,7+
Unbekannter Primärtumor	2	100 %	16 %; 100 %	0	0	0	5,6; 7,4
Äußerer Gehörgang	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	45,1+; 45,1+
Lipofibromatose	1	100 %	3 %; 100 %	100 %	NR	NR	17,7+; 17,7+

DOR: Ansprechdauer
NA: nicht auswertbar
NR: nicht erreicht
* keine Daten verfügbar für die folgenden Tumorarten: Cholangiokarzinom (n = 4); Gastrisch (n = 3); Prostata (n = 2); Appendix, He-

patisch, Duodenal, Ösophageal, Rektal, Hoden, Thymus, Urothelial, Uterus (jeweils n = 1)
+ bedeutet derzeit laufendes Ansprechen
[a] beurteilt durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1 für alle Tumorarten außer Patienten mit einem primären ZNS-Tumor, die anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt wurden
[b] mit 2 vollständigen, 2 partiellen Ansprechen
[c] mit 1 vollständigen, 2 partiellen Ansprechen

Aufgrund der Seltenheit von TRK-Fusions-positiven Krebserkrankungen wurden Patienten mit verschiedenen Tumortypen untersucht, wobei die Anzahl an Patienten bei manchen Tumortypen begrenzt war, was zu Unsicherheiten in der ORR-Schätzung pro Tumortyp führte. Die ORR in der Gesamtpopulation spiegelt möglicherweise nicht das erwartete Ansprechen bei einem bestimmten Tumortyp wider.

In der Subpopulation der Erwachsenen (n = 222) betrug die ORR 51 %. In der pädiatrischen Subpopulation (n = 142) betrug die ORR 74 %.

Bei 257 Patienten mit umfangreicher molekularer Charakterisierung vor der Larotrectinib-Behandlung betrug die ORR bei 120 Patienten, die neben der *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, 53 % und bei 137 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug die ORR 68 %.

Gepoolte primäre Analysepopulation

Die gepoolte primäre Analysepopulation bestand aus 304 Patienten und beinhaltete keine primären ZNS-Tumoren. Die mediane Behandlungsdauer vor der Krankheitsprogression betrug 15,9 Monate (Spanne: 0,1 bis 99,4 Monate) basierend auf dem Datenschnitt im Juli 2024. Fünfundfünfzig Prozent der Patienten hatten VITRAKVI 12 Monate oder länger erhalten, 37 % hatten VITRAKVI 24 Monate oder länger erhalten und 28 % hatten VITRAKVI 36 Monate oder länger erhalten. Die Nachbeobachtung war zum Zeitpunkt der Analyse bei 27 % der Patienten noch nicht abgeschlossen.
Die mediane Ansprechdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 43,3 Monate (Spanne: 0,0+ bis 84,7+), wobei die Ansprechdauer in geschätzten 80 % [95%-KI: 74; 86] der Fälle über 12 Monate oder länger, in 66 % [95%-KI: 59; 74] der Fälle über 24 Monate oder länger und in 57 % [95%-KI: 49; 64] der Fälle über 36 Monate oder länger anhielt. Dreiundachtzig Prozent (83 %) [95%-KI: 79; 88] der behandelten Patienten waren ein Jahr, 73 % [95%-KI: 68; 78] zwei Jahre und 68 % [95%-KI: 63; 74] drei Jahre nach Behandlungsbeginn am Leben, wobei der Median für das Gesamtüberleben noch nicht erreicht wurde. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug zum Zeitpunkt der Analyse 28,0 Monate, wobei die progressionsfreie Überlebensrate nach einem Jahr 63 % [95%-KI: 57; 69], nach zwei Jahren 54 % [95%-KI: 48; 60] und nach drei Jahren 44 % [95%-KI: 38; 50] betrug.
Die mediane Veränderung der Tumorgröße in der gepoolten primären Analysepopulation war eine Abnahme von 66 %.

Patienten mit primären ZNS-Tumoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 21 der 60 Patienten mit primären ZNS-Tumoren ein bestätigtes Ansprechen festgestellt (35 %), wobei 5 der 60 Patienten (8 %) eine komplette Remission und 16 Patienten (27 %) eine partielle Remission aufwiesen. Weitere 24 Patienten (40 %) hatten eine stabile Erkrankung. 13 Patienten (22 %) hatten eine progressive Erkrankung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Behandlungsdauer bei 1,2 bis 67,3 Monaten und die Behandlung wurde bei 20 von 60 Patienten fortgesetzt, wobei alle dieser Patienten eine Post-Progressionstherapie erhielten.

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen"

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Tumorpatienten, die VITRAKVI Kapseln erhielten, wurden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Larotrectinib etwa 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit ($t_{½}$) beträgt etwa 3 Stunden und der Steady State wird innerhalb von 8 Tagen mit einer systemischen Akkumulation vom 1,6-Fachen erreicht. In der empfohlenen Dosis von 100 mg zweimal täglich betrug das arithmetische Mittel (± Standardabweichung) der C_{max} und täglichen AUC im Steady State bei Erwachsenen 914 ± 445 ng/ml bzw. 5.410 ± 3.813 ng*h/ml. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib weder ein Substrat für OATP1B1 noch für OATP1B3 ist.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 ist und ein Einfluss auf die Clearance von Substraten dieser CYPs unwahrscheinlich ist. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Larotrectinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor der Transporter BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 und MATE2-K ist und ein Einfluss auf die Clearance von Substraten dieser Transporter unwahrscheinlich ist.

Resorption

VITRAKVI ist als Kapsel und Lösung zum Einnehmen erhältlich.
Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 100 mg betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Larotrectinib 34 % (Spanne: 32 % bis 37 %). Bei gesunden erwachsenen Probanden war die AUC von Larotrectinib in der Darreichung als Lösung zum Einnehmen mit der Kapsel vergleichbar, wobei die C_{max} bei der Lösung zum Einnehmen um 36 % höher war.

Im Vergleich zur C_{max} und AUC nach Übernachtfasten war die C_{max} von Larotrectinib bei gesunden Probanden, die VITRAKVI nach einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit einnahmen, um etwa 35 % reduziert, während die AUC unverändert war.

Wirkung von Substanzen, die den Magen-pH erhöhen, auf Larotrectinib
Die Löslichkeit von Larotrectinib ist pH-abhängig. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Larotrectinib in Flüssigkeitsmengen, die für den Gastrointestinaltrakt (GI) relevant sind, über den gesamten pH-Bereich des GI-Trakts vollständig löslich ist. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Larotrectinib durch pH-modifizierende Substanzen negativ beeinflusst wird.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung eines i.v. Mikrotracers zusammen mit einer oralen Dosis von 100 mg betrug das mittlere Verteilungsvolumen von Larotrectinib bei gesunden erwachsenen Probanden 48 l. Die Bindung von Larotrectinib an humane Plasmaproteine betrug *in vitro* etwa 70 % und war unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Das Blut/Plasma-Konzentrationsverhältnis betrug etwa 0,9.

Biotransformation

Larotrectinib wird *in vitro* vorwiegend durch CYP3A4/5 metabolisiert. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 100 mg radiomarkiertem Larotrectinib an gesunde erwachsene Probanden waren die relevanten zirkulierenden radioaktiven Wirkstoffkomponenten unverändertes Larotrectinib (19 %) und ein O-Glucuronid, das nach Verlust der Hydroxypyrrolidin-Harnstoffgruppe gebildet wird (26 %).

Elimination

Die Halbwertszeit von Larotrectinib im Plasma von Tumorpatienten, die 100 mg VITRAKVI zweimal täglich erhielten, betrug etwa 3 Stunden. Nach intravenöser Verabreichung eines i.v. Mikrotracers zusammen mit einer oralen Dosis von 100 mg VITRAKVI betrug die mittlere Clearance (CL) von Larotrectinib etwa 34 l/h.

Ausscheidung

Nach oraler Verabreichung von 100 mg radiomarkiertem Larotrectinib an gesunde erwachsene Probanden wurden 58 % der verabreichten Radioaktivität in den Fäzes und 39 % im Urin wiedergefunden. Bei Verabreichung eines i.v. Mikrotracers zusammen mit einer oralen Dosis von 100 mg Larotrectinib wurden 35 % der verabreichten Radioaktivität in den Fäzes und 53 % im Urin wiedergefunden. Die als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschiedene Fraktion nach i.v. Verabreichung eines Mikrotracers betrug 29 %, was darauf hindeutet, dass die direkte renale Elimination 29 % der Gesamtclearance ausmacht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Werte für die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Larotrectinib nach Gabe einer Einzeldosis waren bei gesunden erwachsenen Probanden bis zu 400 mg dosisproportional und bei Dosen von 600 bis 900 mg etwas überproportional.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Population war die Exposition (C_{max} und AUC) bei Kindern und Jugendlichen gegenüber der empfohlenen Dosis von 100 mg/m^2 (maximal 100 mg zweimal täglich) höher als die von Erwachsenen (≥18 Jahre) nach Gabe einer Dosis von 100 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 8). Die Daten, die die Exposition bei Kleinkindern (1 Monat bis <2 Jahre alt) bei der empfohlenen Dosis definieren, sind begrenzt (n = 46).

Tabelle 8: Exposition (C_{max} und AUC[a]) bei Patienten gruppiert nach Altersklassen gegenüber der empfohlenen Dosis von 100 mg/m^2 mit einem Maximum von 100 mg zweimal täglich

Altersgruppe	n=438[b]	n-facher Unterschied im Vergleich zu Patienten ≥ 18 Jahre alt[c]	
		C_{max}	AUC[a]
1 bis < 3 Monate	12	3,2	4,5
3 bis < 6 Monate	4	3,0	3,2
6 bis < 12 Monate	19	2,1	1,7
1 bis < 2 Jahre	11	1,6	1,1
2 bis < 6 Jahre	37	1,6	1,1
6 bis < 12 Jahre	38	1,3	1,2
12 bis < 18 Jahre	32	0,9	0,8
≥ 18 Jahre	285	1,0	1,0

[a] Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Steady State
[b] Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23. September 2024
[c] Der n-fache Unterschied ist das Verhältnis zwischen der angegebenen Altersgruppe und der Gruppe bis ≥ 18 Jahre.
Ein n-facher Unterschied von 1 ist gleichbedeutend mit keinem Unterschied.

Simulationen haben gezeigt, dass die Dosis von 50 mg/m^2 zweimal täglich bei Patienten unter 3 Monaten zu Expositionen führt, die vergleichbar sind mit Patienten im Alter von 3 Monaten bis weniger als 2 Jahren bei einer Dosis von 100 mg/m^2 zweimal täg-

lich, ohne dass die Expositionsparameter (C_{max}, AUC, $C_{through}$) unter die simulierte Exposition bei Patienten im Alter von 3 Monaten bis weniger als 2 Jahren fallen. Es liegen keine klinischen Daten zu einer Dosis von 50 mg/m^2 zweimal täglich bei Patienten unter 3 Monaten vor.

Ältere Patienten
Es gibt keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der Larotrectinib-Exposition bei Patienten > 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Eine pharmakokinetische Studie wurde an Patienten mit leichter (Child-Pugh A), mäßiger (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung sowie an gesunden Erwachsenen mit normaler Leberfunktion, die in Alter, Body-Mass-Index und Geschlecht übereinstimmten, durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Einzeldosis von 100 mg Larotrectinib. Bei Patienten mit leicht, mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion wurde im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion ein Anstieg der AUC0-inf von Larotrectinib um das 1,3-, 2- bzw. 3,2-Fache beobachtet. Die C_{max} war mit einem Anstieg um das 1,1-, 1,1- bzw. 1,5-Fache leicht erhöht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Eine pharmakokinetische Studie wurde an Patienten mit dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz sowie an gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, die in Alter, Body-Mass-Index und Geschlecht übereinstimmten, durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Einzeldosis von 100 mg Larotrectinib. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion ein Anstieg der C_{max} und AUC0-inf von Larotrectinib um das 1,25- bzw. 1,46-Fache beobachtet.

Andere besondere Patientengruppen
Das Geschlecht und die ethnische Herkunft haben basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen keine Auswirkungen auf die systemische Exposition von Larotrectinib.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Die systemische Toxizität wurde in Studien an Ratten und Affen mit täglicher oraler Verabreichung über bis zu 3 Monate untersucht. Dosislimitierende Hautläsionen traten nur bei Ratten auf und waren die Hauptursache für Mortalität und Morbidität. Bei Affen wurden keine Hautläsionen festgestellt.
Klinische Zeichen einer gastrointestinalen Toxizität waren bei Affen dosislimitierend. Bei Ratten wurde eine starke Toxizität (STD10) bei Dosen beobachtet, die dem 1- bis 2-Fachen der humanen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen. Bei Affen wurde nach Gabe von Dosen, die dem > 10-Fachen der humanen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine relevante systemische Toxizität beobachtet.

Embryotoxizität/Teratogenität

Bei täglicher Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese von maternotoxischen Dosen, die dem 32-Fachen (Ratten) bzw. 16-Fachen (Kaninchen) der humanen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, war Larotrectinib weder teratogen noch embryotoxisch. Larotrectinib passiert bei beiden Spezies die Plazentaschranke.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Larotrectinib durchgeführt. In 3-monatigen Toxizitätsstudien hatte Larotrectinib in den höchsten untersuchten Dosen, die etwa dem 7-Fachen (männliche Ratten) bzw. 10-Fachen (männliche Affen) der humanen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine histologische Auswirkung auf die männlichen Reproduktionsorgane von Ratten und Affen. Ferner hatte Larotrectinib bei Ratten keine Wirkung auf die Spermatogenese.

In einer 1-monatigen Studie mit wiederholter Verabreichung an Ratten wurden weniger Corpora lutea, erhöhte Inzidenz von Anöstrus und Abnahme des Uterusgewichts mit Uterusatrophie beobachtet. Diese Wirkungen waren reversibel. In den 3-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten und Affen wurden nach Gabe von Dosen, die etwa dem 3-Fachen (weibliche Ratten) bzw. 17-Fachen (weibliche Affen) der humanen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane festgestellt.
Larotrectinib wurde zwischen Tag 7 und 70 nach der Geburt an juvenile Ratten verabreicht. Bei der hohen Dosis, die etwa dem 2,5- bis 4-Fachen der AUC bei der empfohlenen Dosis entsprach, wurde Jungtiersterblichkeit (vor Tag 21 nach der Geburt) beobachtet. Beim 0,5- bis 4-Fachen der AUC bei der empfohlenen Dosis wurden Auswirkungen auf das Wachstum und das Nervensystem beobachtet. Die Gewichtszunahme der männlichen und weiblichen Jungtiere war vor dem Absetzen vermindert. Während das Gewicht bei den Weibchen nach dem Absetzen am Ende der Exposition zunahm, blieb die verminderte Gewichtszunahme der Männchen auch nach dem Absetzen ohne Erholung bestehen. Die Wachstumsminderung der Männchen war mit verzögerter Pubertät verbunden. Die Auswirkungen auf das Nervensystem (d. h. veränderte Funktion der hinteren Gliedmaßen und wahrscheinlich vermehrter Augenlidverschluss) zeigten eine teilweise Erholung. Bei der hohen Dosis wurde zudem von einer verminderten Trächtigkeitsrate berichtet, obwohl das Paarungsverhalten normal war.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Larotrectinib durchgeführt.
Larotrectinib war in bakteriellen Rückmutations-Tests (Ames) und *In-vitro*-Tests zur Mutagenese bei Säugern nicht mutagen.
In vivo war Larotrectinib im Mikronukleustest an der Maus in der maximal verträglichen Dosis von 500 mg/kg negativ.

Sicherheitspharmakologie

Die Sicherheitspharmakologie von Larotrectinib wurde in mehreren *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien beurteilt, in welchen die Wirkung auf das kardiovaskuläre, ZNS-, respiratorische und gastrointestinale System an verschiedenen Spezies untersucht wurde. Bei telemetrierten Affen hatte Larotrectinib nach Expositionen (C_{max}), die etwa dem 6-Fachen der humantherapeutischen Exposition entsprachen, keine unerwünschte Wirkung auf hämodynamische Parameter und EKG-Intervalle. Larotrectinib ergab bei adulten Tieren (Ratten, Mäuse, Javaneraffen) nach einer Exposition (C_{max}), die mindestens dem 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition entsprach, keine verhaltensneurologischen Befunde. Bei Ratten hatte Larotrectinib nach Expositionen (C_{max}), die etwa dem 8-Fachen der humantherapeutischen Exposition entsprachen, keine Auswirkung auf die Atemfunktion. Bei Ratten beschleunigte Larotrectinib die Darmpassage und erhöhte die Sekretion und den Säuregehalt von Magensaft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Hydroxypropylbetadex 0,69
Sucralose (E 955)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumbenzoat (E 211)
Erdbeer-Aroma
Citronensäure (E 330)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch: 10 Tage.
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Braunglas (Typ III) mit kindergesichertem Schraubdeckel aus Polypropylen (PP).

Jeder Umkarton enthält zwei Flaschen zu je 50 ml Lösung zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Anwendung

Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

- Verwenden Sie eine geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit CE-Kennzeichnung und gegebenenfalls einen Flaschenadapter (28 mm Durchmesser).
    - Verwenden Sie für Volumina unter 1 ml eine 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Graduierung.
    - Verwenden Sie für Volumina von 1 ml und mehr eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,2-ml-Graduierung.
- Öffnen Sie die Flasche: Drücken Sie den Schraubdeckel der Flasche herunter und drehen Sie diesen gegen den Uhrzeigersinn.
- Führen Sie den Flaschenadapter in den Flaschenhals ein und stellen Sie sicher, dass er gut fixiert ist.
- Nehmen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und stellen Sie sicher, dass der Kolben vollständig heruntergedrückt ist. Stecken Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in die Adapteröffnung. Drehen Sie die Flasche mit dem Kopf nach unten.
- Befüllen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen durch Herunterziehen des Kolbens mit einer kleinen Menge Lösung, drücken Sie danach den Kolben nach oben, um Luftblasen zu entfernen.
- Ziehen Sie den Kolben bis zur Markierung herunter, die der verschriebenen Menge in ml entspricht.
- Drehen Sie die Flasche wieder um und entfernen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus dem Flaschenadapter.

- Drücken Sie den Kolben langsam herunter und spritzen Sie die Lösung auf die Wangeninnenseite, um ein natürliches Schlucken zu ermöglichen.
- Verschließen Sie die Flasche mit dem Originalschraubdeckel (dabei den Adapter nicht entfernen).

Nasen- oder Magensonde

- Verwenden Sie eine geeignete Nasen- oder Magensonde. Der Außendurchmesser der Nasen- oder Magensonde sollte sich nach den Patientenmerkmalen richten. Typische Sondendurchmesser und -längen sowie davon abgeleitete Primingvolumina sind in Tabelle 9 aufgeführt.
- Die Ernährung sollte unterbrochen und die Sonde mit mindestens 10 ml Wasser gespült werden. HINWEIS: Siehe Ausnahmen bei Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme in dem direkt unten aufgeführten Unterpunkt.
- Die Gabe von VITRAKVI in die Nasen- oder Magensonde sollte mit einer geeigneten Spritze erfolgen.
  Die Sonde sollte erneut mit mindestens 10 ml Wasser gespült werden, um sicherzustellen, dass VITRAKVI verabreicht wurde und um die Sonde zu reinigen.
  Bei Neugeborenen und Kindern mit eingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme kann ein minimales Spülvolumen von 0,5 bis 1 ml oder eine Luftspülung erforderlich sein, um VITRAKVI zu verabreichen.
- Nehmen Sie die Ernährung wieder auf.

Tabelle 9: Empfohlene Sondenmaße nach Altersgruppe

Patient	Sondendurchmesser bei Standardnahrung	Sondendurchmesser bei hochkalorischer Nahrung	Sondenlänge (cm)	Primingvolumen der Sonde (ml)
Neugeborene	4-5 FR	6 FR	40-50	0,25-0,5
Kinder	6 FR	8 FR	50-80	0,7-1,4
Erwachsene	8 FR	10 FR	80-120	1,4-4,2

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1385/004 – VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

DE/10