



VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln

▼ 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® 25 mg Hartkapseln
VITRAKVI® 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Larotrectinib-sulfat entsprechend 25 mg Larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Larotrectinib-sulfat entsprechend 100 mg Larotrectinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln

Weißer, undurchsichtige Hartgelatine-kapsel, Größe 2 (18 mm lang x 6 mm breit), in blau bedruckt mit dem BAYER-Kreuz und „25 mg“ auf dem Kapselkörper.

VITRAKVI 100 mg Hartkapseln

Weißer, undurchsichtige Hartgelatine-kapsel, Größe 0 (22 mm lang x 7 mm breit), in blau bedruckt mit dem BAYER-Kreuz und „100 mg“ auf dem Kapselkörper.

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/m² Larotrectinib zweimal täglich (maximal 100 mg pro Dosis), bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

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 Leberfunktions-tests 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.

Siehe Tabelle 1

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

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

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.

Der Patient ist anzuweisen, die Kapsel im Ganzen mit einem Glas Wasser zu schlucken. Wegen des bitteren Geschmacks sollte die Kapsel nicht geöffnet, zerkaut oder zerdrückt werden.

Die Kapseln können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden, dürfen 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 Vor-sichtsmaßnahmen 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

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,0 m ²	Pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m ²
Erste	75 mg zweimal täglich	75 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 25 mg/m² zweimal täglich sollten mit dieser Dosis weiterbehandelt werden, selbst wenn die Körperoberfläche sich während der Behandlung auf mehr als 1,0 m² vergrößert. Die maximale Dosis sollte bei der dritten Dosisanpassung 25 mg/m² zweimal täglich betragen.



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

Laborparameter	Empfohlene Maßnahmen
Grad 2 ALT und/oder AST (> 3 × ONG und ≤ 5 × 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 × ONG und ≤ 20 × ONG) oder Grad 4 ALT und/oder AST (> 20 × ONG), mit Bilirubin < 2 × 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 × ONG mit Bilirubin ≥ 2 × 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

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 × ONG wurden bei erwachsenen Patienten berichtet.

Bei Patienten mit Anstiegen der hepatischen Transaminasen ist die Dosis von VITRAKVI je nach Schweregrad auszusetzen, anzupas-

sen 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).

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 er-



VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln

folgen. 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 Barriere-methode 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 Barriere-methode 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 ($\geq 20\%$) von VITRAKVI in absteigender Häufigkeit waren erhöhte ALT (33 %), erhöhte AST (31 %), Erbrechen (28 %), Anämie (27 %), Obstipation (27 %), Diarrhoe (25 %), Übelkeit (23 %), Fatigue (22 %) 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, erhöhte AST, erniedrigte Leukozytenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, Muskelschwäche und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (zu je $< 1\%$). Für die Nebenwirkungen Anämie (7 %), Gewichtszunahme (4 %), Diarrhoe (3 %), Gangstörung (1 %) und Fatigue, Schwindelgefühl, Parästhesie, Übelkeit,

Myalgie und Erbrechen (jeweils $< 1\%$) war Grad 3 der höchste gemeldete Grad.

Bei 2 % der Patienten wurde VITRAKVI aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen (2 Fälle Neutrophilenzahl erniedrigt, je 1 Fall ALT erhöht, AST erhöhte, Gangstörung, Erbrechen, Muskelschwäche, Fatigue und Übelkeit) 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 335 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: 0,1 bis 90), wobei 37 % der Patienten pädiatrische Patienten waren. Die mediane Behandlungsdauer für die gesamte Sicherheitspopulation ($n = 335$) betrug 14,5 Monate (Spanne: 0,0 bis 75,2).

Die bei Patienten ($n = 335$) 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4 und Tabelle 4 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Reaktionen

In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank ($n = 335$) 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 ($< 1\%$) 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 Dosisreduktion 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 ($n = 335$) war der maximale Schweregrad



Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (gesamte Sicherheitspopulation, n = 335) 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
	Gelegentlich		Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie) ^{a, b} Thrombozytenzahl erniedrigt (Thrombozytopenie) ^a
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
	Gelegentlich		Erbrechen Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Leberverletzung ^d	Leberverletzung ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	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 × ONG und Bilirubin ≥ 2 × ONG

des beobachteten Transaminasenanstiegs eine Grad-4-Erhöhung der ALT bei 6 Patienten (2 %) und eine AST-Erhöhung bei 3 Patienten (1 %). Eine Grad-3-Erhöhung der ALT und AST bei jeweils 17 (5 %) bzw. 16 (5 %) Patienten. Die meisten Grad-3-Erhönungen traten vorübergehend in den ersten drei Behandlungsmonaten auf und klangen in den Monaten 3–4 bis auf Grad 1

ab. Grad-2-Erhönungen der ALT und AST wurden bei jeweils 34 (10 %) bzw. 32 (10 %) Patienten beobachtet, eine Grad-1-Erhöhung der ALT und AST trat bei 157 (47 %) bzw. 158 (47 %) Patienten auf. Ein Anstieg der ALT und AST, der zu Dosisanpassungen oder -unterbrechungen führte, trat bei 13 (5 %) bzw. 12 (5 %) Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Ein Patient brach die

Therapie aufgrund einer Grad-3–4-Erhöhung der ALT und AST dauerhaft ab.

Fälle von Hepatotoxizität mit Anstiegen von ALT und/oder AST auf Schweregrad 2, 3 oder 4 und Anstiegen von Bilirubin auf ≥ 2 × ONG wurden bei erwachsenen Patienten 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 335 Patienten, die mit VITRAKVI behandelt wurden, waren 124 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 = 8 ≥ 12 Monate bis < 2 Jahre, n = 27 ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre, n = 32 ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, n = 23 ≥ 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 69 % der Patienten von der Geburt bis < 3 Monate und bei 48 % 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 335 Patienten in der gesamten Sicherheitspopulation, die VITRAKVI erhielten, waren 65 Patienten (19 %) ≥ 65 Jahre und 20 Patienten (6 %) ≥ 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stimmt mit dem Profil jüngerer Patienten überein. Die Nebenwirkung Schwindelgefühl (32 % versus 28 % bei allen erwachsenen Patienten), Anämie (32 % versus 25 % bei allen erwachsenen Patienten), Muskelschwäche (14 % versus 11 % bei allen erwachsenen Patienten) und Gangstörung (8 % versus 5 % 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

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.



VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven pädiatrischen Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 124); alle Grade

Systemorganklasse	Häufigkeit	Säuglinge und Kleinkinder (n = 42) ^a	Kinder (n = 59) ^b	Jugendliche (n = 23) ^c	Pädiatrische Patienten (n = 124)
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 Knochenkrankungen	Sehr häufig		Myalgie	Myalgie	
	Häufig		Muskelschwäche	Muskelschwäche	Myalgie 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)	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
	Häufig		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme)	

- ^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 12 Fälle von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), jeweils 3 Fälle von Anämie, ALT erhöht und Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) und jeweils 2 Fälle von alkalischer Phosphatase im Blut erhöht, Diarrhoe 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 6 Fälle einer Grad 3-Reaktion von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), jeweils 2 Fälle einer Anämie und Diarrhoe und jeweils 1 Fall von ALT erhöht, AST erhöht, Gangstörung, Erbrechen, Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme), 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 Fatigue, Gangstörung und Muskelschwäche berichtet.

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 Re-

sistenzmutation 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). Die 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-Fusionspositiver Tumor vorliegen. Die aus allen drei Studien gepoolte Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse beinhaltet 272 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 2022). Diese Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaler Operation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtresektion 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 Wirksamkeitseindpunkte waren die von einem verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BIRC) bestimmte Gesamt-

ansprechrate (ORR) und Ansprechdauer (DOR).

Zusätzlich wurden 41 Patienten mit primären ZNS-Tumoren und messbarer Erkrankung zu Baseline in Studie 2 („NAVIGATE“) und Studie 3 („SCOUT“) behandelt. Vierzig von 41 Patienten mit primären ZNS-Tumoren hatten zuvor eine Krebstherapie erhalten (chirurgischer Eingriff, Radiotherapie und/oder vorangegangene systemische Therapie). Das Tumorsprechen wurde vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST-v1.1-Kriterien beurteilt.

Die Identifizierung der *NTRK*-Genfusionen beruhte auf den Gewebeproben für die molekulare Testverfahren: Next Generation Sequencing (NGS; 276 Patienten), Polymerase-Kettenreaktion (PCR; 14 Patienten), Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH; 18 Patienten) und andere Testmethoden (Sequencing, Nanostring, Sanger Sequencing oder Chromosomen Microarray), die bei 5 Patienten angewendet wurden.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Die Baseline-Charakteristika für die gepoolten 272 Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 41 Jahre (Spanne 0–90 Jahre); 35 % < 18 Jahre und 65 % \geq 18 Jahre; 57 % weiß und 49 % männlich; ECOG-PS 0–1 (89 %), 2 (9 %) oder 3 (2 %). Zweiundneunzig 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. Sechszwanzig Prozent aller Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten. Bei diesen 272 Patienten waren die häufigsten Tumortypen Weichteilsarkom (25 %), infantiles Fibrosarkom (18 %), Schilddrüsentumor (11 %), Lungenkarzinom (10 %) und Speicheldrüsentumor (9 %).

Die Baseline-Charakteristika für die 41 Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit einer vom Prüfarzt beurteilten *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 11 Jahre (Spanne 1–79 Jahre); 28 Patienten < 18 Jahre, 13 Patienten \geq 18 Jahre, 28 Patienten weiß und 20 Patienten männlich; ECOG-PS 0–1 (36 Patienten) oder 2 (4 Patienten). Vierzig (98 %) 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 ($n = 272$) und mit post-hoc Zusatz von primären ZNS-Tumoren ($n = 41$), die zur gepoolten Population ($n = 313$) führte, sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgelistet.

Siehe Tabelle 6 und 7 auf Seite 8

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 ($n = 178$) betrug die ORR 58 %. In der pädiatrischen Subpopulation ($n = 94$) betrug die ORR 84 %.

Bei 238 Patienten mit umfangreicher molekularer Charakterisierung vor der Larotrectinib-Behandlung betrug die ORR bei 128 Patienten, die neben der *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, 52 % und bei 110 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug die ORR 76 %.

Gepoolte primäre Analysepopulation

Die gepoolte primäre Analysepopulation bestand aus 272 Patienten und beinhaltete keine primären ZNS-Tumoren. Die mediane Behandlungsdauer vor der Krankheitsprogression betrug 19,6 Monate (Spanne: 0,10 bis 75,2 Monate) basierend auf dem Datenschnitt im Juli 2022. Siebenundfünfzig Prozent der Patienten hatten VITRAKVI 12 Monate oder länger erhalten, 34 % hatten VITRAKVI 24 Monate oder länger erhalten und 21 % hatten VITRAKVI 36 Monate oder länger erhalten, wobei die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht abgeschlossen war.

Die mediane Ansprechdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 43,3 Monate (Spanne: 0,0+ bis 65,4+), wobei die Ansprechdauer in geschätzten 80 % [95 %-KI: 74; 86] der Fälle über 12 Monate oder länger, in 66 % [95 %-KI: 58; 74] der Fälle über 24 Monate oder länger und in 51 % [95 %-KI: 42; 60] der Fälle über 36 Monate oder länger anhielt. Sechszwanzig Prozent (86 %) [95 %-KI: 82; 90] der behandelten Patienten waren ein Jahr, 77 % [95 %-KI: 72; 82] zwei Jahre und 72 % [95 %-KI: 66; 78] 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 30,8 Monate, wobei die progressionsfreie Überlebensrate nach einem Jahr 65 % [95 %-KI: 59; 71], nach zwei Jahren 56 % [95 %-KI: 49; 62] und nach drei Jahren 43 % [95 %-KI: 36; 50] betrug.

Die mediane Veränderung der Tumorgroße in der gepoolten primären Analysepopulation war eine Abnahme von 79 %.

Patienten mit primären ZNS-Tumoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei 9 der 41 Patienten mit primären ZNS-Tumoren ein bestätigtes Ansprechen festgestellt (22 %), wobei 1 der 41 Patienten (2 %) eine komplette Remission und 8 Patienten (20 %) eine partielle Remission aufwiesen. Weitere 20 Patienten (49 %) hatten eine stabile Erkrankung. Zwölf Patienten (29 %) hatten eine progressive Erkrankung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Behandlungsdauer bei 1,7 bis 50,9 Monaten und die Behandlung wurde bei 13 von 41 Patienten fortgesetzt, wobei einer dieser Patienten eine Post-Progressionstherapie erhielt.



VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln

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 <ul style="list-style-type: none"> Offene Dosisescalations- und -expansionsstudie der Phase I; für die Expansionsphase waren Tumore mit <i>NTRK</i>-Genfusion Voraussetzung Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-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 <ul style="list-style-type: none"> Multinationale, offene Tumor-Basket-Studie der Phase II Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion 	100 mg zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Weichteilsarkom (n = 27) Schilddrüse (n = 25) ^p NSCLC (n = 24) ^{b, c} Speicheldrüse (n = 22) Kolon (n = 18) Primärer ZNS-Tumor (n = 15) Melanom (n = 8) ^p Pankreas (n = 6) Brust, nicht sekretorisch (n = 6) ^b Brust, sekretorisch (n = 4) Cholangiokarzinom (n = 4) GIST (n = 3) ^a Prostata (n = 2) Appendix, atypisches karzinoides Lungenkarzinom, Knochensarkom, Zervix, Hepatisch ^e , Duodenal, äußerer Gehörgang ^p , Gastrisch, Ösophageal, SCLC ^{b, d} , Rektal, Thymus, unbekannter Primärtumor, Urothelial, Uterus (jeweils n = 1)	179
Studie 3 "SCOUT" NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> Multinationale, offene Dosisescalations- und -expansionsstudie der Phase I/II; In der Expansionskohorte der Phase II waren fortgeschrittene solide Tumore mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion, einschließlich lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom, Voraussetzung Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat 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 = 39) ^b Primärer ZNS-Tumor (n = 26) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n = 2) Knochensarkom (n = 2) Schilddrüse (n = 1) Melanom (n = 1) Brust, sekretorisch (n = 1)	121
Gesamtzahl der Patienten (n)*			313

* umfasst 272 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und 41 Patienten mit primären ZNS-Tumoren (einschließlich Astrozytom, Gangliogliom, Glioblastom, Gliom, glioneuronaler Tumore, neuronaler und gemischter neuronaler Gliatumore 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 und Weichteilsarkom

^c NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

^d SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

^e hepatozelluläres Karzinom

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_{1/2}) 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 Konzen-

trationen 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 Übernachtsfasten war die C_{max} von Larotrectinib

VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln



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 = 272) ^a	Analyse von soliden Tumoren einschließlich primären ZNS-Tumoren (n = 313) ^{a, b}
Gesamtansprechrates (ORR) % (n) [95 %-KI]	67 % (182) [61; 72]	61 % (191) [55; 66]
Komplette Remission (CR)	23 % (62)	20 % (63)
Komplette pathologische Remission ^c	5 % (13)	4 % (13)
Partielle Remission (PR)	39 % (107)	37 % (115)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median, Monate) [Spanne]	1,84 [0,89; 22,90]	1,84 [0,89; 22,90]
Ansprechdauer (Median, Monate) [Spanne]	43,3 [0,0+; 65,4+]	41,5 [0,0+; 65,4+]
% mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten	80 %	79 %
% mit einer Dauer von ≥ 24 Monaten	66 %	64 %
% mit einer Dauer von ≥ 36 Monaten	54 %	52 %

+ bedeutet derzeit laufend

^a Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v.1.1 für solide Tumoren außer primäre ZNS-Tumoren (272 Patienten).

^b Prüfarztbeurteilung anhand der RANO- oder RECIST v.1.1-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren (41 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 lebensfähigen Tumorzellen und negativen Ränder ergab. Das präoperative beste Ansprechen bei diesen Patienten wurde als pathologische CR nach Operation gemäß RECIST v.1.1 reklassifiziert.

Tabelle 7: Gesamtansprechrates und Ansprechdauer nach Tumortyp*

Tumortyp	Patienten (n = 313)	ORR ^a		DOR			Spanne (Monate)
		%	95 %-KI	Monate			
				≥ 12	≥ 24	≥ 36	
Weichteilsarkom	68	68 %	55 %; 78 %	84 %	70 %	49 %	0,03+; 65,5
Infantiles Fibrosarkom	49	92 %	80 %; 98 %	80 %	60 %	53 %	1,6+; 64,2+
Primärer ZNS-Tumor	41	22 %	11 %; 38 %	60 %	50 %	50 %	3,5; 39,4+
Schilddrüse	30	63 %	44 %; 80 %	89 %	65 %	54 %	3,7+; 64,3+
Lunge	27	74 %	54 %; 89 %	72 %	56 %	42 %	1,9+; 45,1+
Speicheldrüse	25	84 %	64 %; 95 %	90 %	86 %	74 %	7,4; 59,1+
Kolon	18	50 %	26 %; 74 %	86 %	86 %	43 %	5,2; 39,4
Brust	11						
Nicht-sekretorisch ^c	6	50 %	12 %; 88 %	67 %	67 %	67 %	7,4; 45,3+
Sekretorisch ^b	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	75 %	NR	11,1+; 31,5
Melanom	9	44 %	14 %; 79 %	50 %	NR	NR	1,9+; 23,2+
Pankreas	6	17 %	0 %; 64 %	0 %	0 %	0 %	5,8; 5,8
Gastrointestinaler Stromatumor	5	80 %	28 %; 99 %	75 %	38 %	38 %	9,5; 50,4+
Knochsarkom	3	33 %	1 %; 91 %	0 %	0 %	0 %	9,5; 9,5
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	2	100 %	16 %; 100 %	100 %	100 %	100 %	29,4+; 44,5

DOR: Ansprechdauer

NR: nicht erreicht

* keine Daten verfügbar für die folgenden Tumorarten: Cholangiokarzinom (n = 4); Prostata, unbekannter Primärtumor (jeweils n = 2); Appendix, Zervix, Hepatisch, Duodenal, äußerer Gehörgang, Gastrisch, Ösophageal, Rektal, 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 vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v.1.1-Kriterien beurteilt wurden

^b mit 3 vollständigen, 1 partiellen Ansprechen

^c mit 1 vollständigen, 2 partiellen Ansprechen

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 ge-

sunden 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



VITRAKVI® 25 mg/100 mg Hartkapseln

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/m² (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 = 40).

Siehe Tabelle 8

Ältere Patienten

Die Daten für ältere Patienten sind begrenzt. Pharmakokinetische Daten liegen nur für 2 Patienten über 65 Jahren vor.

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 AUC_{0-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.

Tabelle 8: Exposition (C_{max} und AUC an Tag 1^a) bei Patienten gruppiert nach Altersklassen gegenüber der empfohlenen Dosis von 100 mg/m² mit einem Maximum von 100 mg zweimal täglich

Altersgruppe	n = 348 ^b	n-facher Unterschied im Vergleich zu Patienten ≥ 18 Jahre alt ^c	
		C_{max}	AUC ^a
1 bis < 3 Monate	9	4,2	4,5
3 bis < 6 Monate	4	2,6	2,5
6 bis < 12 Monate	18	2,5	1,9
1 bis < 2 Jahre	9	2,0	1,4
2 bis < 6 Jahre	31	2,0	1,4
6 bis < 12 Jahre	26	1,5	1,2
12 bis < 18 Jahre	27	1,2	1,0
≥ 18 Jahre	224	1,0	1,0

^a Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve für 24 Stunden an Tag 1

^b Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 26. November 2020

^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.

ten mit leicht, mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion wurde im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion ein Anstieg der AUC_{0-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 AUC_{0-inf} von Larotrectinib um das 1,25- bzw. 1,46-Fache beobachtet.

Andere besondere Patientengruppen

Das Geschlecht schien die Pharmakokinetik von Larotrectinib nicht bis zu einem klinisch relevanten Ausmaß zu beeinflussen. Zur Untersuchung des potenziellen Einflusses der ethnischen Herkunft auf die systemische Exposition gegenüber Larotrectinib lagen keine ausreichenden Daten vor.

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 bestehen.

zunahme 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

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack, gebleicht, wachsfrei
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol (E 1520)
Dimeticon 1000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) und hitzeversiegelter Folie aus Polyethylen (PE).

Jeder Umkarton enthält eine Flasche mit 56 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2019

Datum der letzten Verlängerung
der Zulassung: 07. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt