

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 „LARO 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 „LARO 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 Patienten mit einem Grad-2-ALT- und/oder AST-Anstieg sind nach Bekanntwerden der Grad-2-Toxizität bis zum Abklingen zur Beobachtung alle ein bis zwei Wochen serielle Laborkontrollen durchzuführen, um festzustellen, ob eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Grad-3- oder 4-Nebenwirkungen:

- 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 m²	Pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m²
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

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

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 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 Gesamtansprechrates (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).

Anstieg der Transaminasen

Bei Patienten unter Larotrectinib wurden erhöhte ALT- und AST-Werte beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Anstiege der ALT und AST traten innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auf.

Die Leberfunktion einschließlich der ALT- und AST-Werte ist vor Verabreichung der ersten Dosis, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und danach regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen, wobei die Test-Frequenz bei Patienten mit erhöhten Transaminase Werten erhöht werden sollte. Die Behandlung mit VITRAKVI ist je nach Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzubrechen. Wenn VITRAKVI ausgesetzt wurde, sollte die Dosis bei der Wiederaufnahme der Behandlung angepasst werden (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 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- und 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) zweimal 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 PXR-regulierte Enzyme induzieren kann (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 Sicherheit von VITRAKVI wurde an 125 Patienten mit TRK-Fusions-positiven Tumoren, in den drei klinischen Studien 1, 2 („NAVIGATE“) und 3 („SCOUT“) beurteilt. Die mediane Behandlungsdauer für die gesamte Sicherheitspopulation betrug 7,4 Monate (Spanne: 0,03 bis 40,7). Die Sicherheitspopulation umfasste Patienten mit einem medianen Alter von 45 Jahren (Spanne: 0,1 bis 80), wobei 30 % der Patienten pädiatrische Patienten waren. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) von VITRAKVI in absteigender Häufigkeit waren Fatigue (32 %), erhöhte ALT (31 %), Schwindelgefühl (30 %), erhöhte AST (29 %), Obstipation (29 %), Übelkeit (26 %), Anämie (24 %) und Erbrechen (20 %).

Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Grad 4 war der höchste gemeldete Grad für die Nebenwirkungen und umfasste eine erniedrigte Neutrophilenzahl (1,6 %) und erhöhte ALT (< 1 %). Für die Nebenwirkungen Anämie, Gewichtszunahme, Fatigue, erhöhte AST, Schwindelgefühl, Parästhesie, Übelkeit, Myalgie und erniedrigte Leukozytenzahl war Grad 3 der höchste gemeldete Grad. Alle gemeldeten Nebenwirkungen vom Grad 3 traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, ausgenommen Anämie (7 %).

Bei 3 % der Patienten wurde VITRAKVI aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen unabhängig von Zuordnung (je ein Fall ALT erhöht, AST erhöht, Darmperforation, Gelbsucht, Dünndarmobstruktion) dauerhaft abgesetzt. Die meisten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei Patienten unter VITRAKVI aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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 2: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 125)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad 3 und 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	
	Häufig		Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) ^a Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl Parästhesie	
	Häufig	Gangstörung	Schwindelgefühl Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen	
	Häufig	Dysgeusie	Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Muskelschwäche	
	Häufig		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
	Häufig		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 Gewicht erhöht (anomale Gewichtszunahme)

^a Es wurden Nebenwirkungen vom Grad 4 berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven pädiatrischen Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 37); alle Grade

Systemorganklasse	Häufigkeit	Säuglinge und Kleinkinder (n = 14) ^a	Kinder (n = 15) ^b	Jugendliche (n = 8) ^c	Pädiatrische Patienten (n = 37)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig			Schwindelgefühl Parästhesie	
	Häufig		Parästhesie Gangstörung		Schwindelgefühl Parästhesie Gangstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen
	Häufig		Dysgeusie		Dysgeusie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig			Myalgie Muskelschwäche	
	Häufig		Myalgie		Myalgie Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	Fatigue		Fatigue
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme)	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	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			
--	--------	---------------------------------------	--	--	--

- ^a Säuglinge/Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate): Es wurde ein Fall einer Grad 4-Reaktion Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) berichtet. Grad 3-Reaktionen beinhalteten zwei Fälle von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) und einen Fall von Anämie.
- ^b Kinder (2 bis 11 Jahre): Es wurde keine Grad 4-Reaktion berichtet. Es wurde je ein Fall einer Grad 3-Reaktion von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), Parästhesie, Myalgie, Gewichtszunahme (abnormale Gewichtszunahme) berichtet.
- ^c Jugendliche (12 bis < 18 Jahre): Es wurden keine Grad 3- und 4-Reaktionen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Reaktionen

In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 125) war der maximale Schweregrad der beobachteten neurologischen Reaktionen von Grad 3 bei drei Patienten (2 %); beschrieben wurden Schwindelgefühl (ein Patient, < 1 %) und Parästhesie (zwei Patienten, 1,6 %). Die Gesamtinzidenz war 30 % für Schwindelgefühl, 10 % für Parästhesie und 3 % für Gangstörung. Neurologische Reaktionen, die zu Dosisanpassungen führten, beinhalteten Schwindelgefühl (2 %). Keine dieser Nebenwirkungen führte zu einem Behandlungsabbruch. In allen Fällen 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).

Anstieg der Transaminasen

In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 125) war der maximale Schweregrad des beobachteten Transaminasenanstiegs eine Grad-4-Erhöhung der ALT bei einem Patienten (< 1 %) und eine Grad-3-Erhöhung der ALT und AST bei jeweils 3 (2 %) bzw. 2 (2 %) Patienten. Die meisten Grad-3-Erhönungen traten vorübergehend im ersten oder zweiten Behandlungsmonat auf und klangen in den Monaten 3-4 bis auf Grad 1 ab. Grad-2-Erhönungen der ALT und AST wurden bei jeweils 9 (7 %) bzw. 6 (5 %) Patienten beobachtet, eine Grad-1-Erhöhung der ALT und AST trat bei 26 (21 %) bzw. 28 (22 %) Patienten auf.

Ein Anstieg der ALT und AST, der zu Dosisanpassungen führte, trat bei 7 (6 %) bzw. 6 (5 %) Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund einer Grad-3-4-Erhöhung der ALT und AST dauerhaft ab.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Von den 125 Patienten, die mit VITRAKVI behandelt wurden, waren 37 Patienten (30 %) 28 Tage bis 18 Jahre alt. Von diesen 37 Patienten waren 38 % 28 Tage bis < 2 Jahre alt (n = 14), 41 % waren 2 Jahre bis < 12 Jahre alt (n = 15) und 22 % waren 12 Jahre bis < 18 Jahre alt (n = 8). Das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population (< 18 Jahre) stimmte in Bezug auf die gemeldeten Nebenwirkungstypen mit dem Profil der erwachsenen Population überein. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2 (siehe Tabelle 3) und klangen ohne Dosisanpassung oder Absetzen von VITRAKVI ab. Die Nebenwirkungen Erbrechen (35 % versus 14 % bei Erwachsenen), Leukozytenzahl erniedrigt (22 % versus 9 % bei Erwachsenen), Neutrophilenzahl erniedrigt (30 % versus 7 % bei Erwachsenen), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (14 % versus 2 % bei Erwachsenen) und Anstieg der Transaminasen (ALT 41 % versus 27 % bei Erwachsenen und AST 35 % versus 26 % bei Erwachsenen) waren bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen.

Ältere Patienten

Von den 125 Patienten in der gesamten Sicherheitspopulation, die VITRAKVI erhielten, waren 28 Patienten (22 %) ≥ 65 Jahre und 8 Patienten (6 %) ≥ 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stimmt mit dem Profil jüngerer Patienten (< 65 Jahre) überein. Die Nebenwirkungen Gangstörung (17 % versus 3 % bei Patienten < 65 Jahren) und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (4 % versus 2 % bei Patienten < 65 Jahren) 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE53.

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 4). Zum Zeitpunkt der Zulassung waren die Studien 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 93 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. 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 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren und messbarer Erkrankung zu Baseline in Studie 2 („NAVIGATE“) und Studie 3 („SCOUT“) behandelt. Alle 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 molekularen Testverfahren: Next Generation Sequencing (NGS; 98 Patienten), Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR; 1 Patient) und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH; 6 Patienten), die routinemäßig in zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden.

Tabelle 4: 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)	Speicheldrüse (n = 3) GIST (n = 2) ^a NSCLC (n = 1) ^c Weichteilsarkom (n = 1) Schilddrüse (n = 1)	8
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)	Speicheldrüse (n = 14) Schilddrüse (n = 9) ^b Weichteilsarkom (n = 9) Kolorektal (n = 6) Melanom (n = 6) NSCLC (n = 5) ^{b, c} Primärer ZNS-Tumor (n = 4) GIST (n = 2) ^a Biliär (n = 2) SCLC (n = 1) ^{b, d} Appendix (n = 1) Brust (n = 1) Knochensarkom (n = 1) Pankreas (n = 1)	62
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 = 13) Weichteilsarkom (n = 11) Primärer ZNS-Tumor (n = 5) Knochensarkom (n = 1) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n = 1) Melanom (n = 1)	32
Gesamtzahl der Patienten (n)*			102

* umfasst 93 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren (einschließlich Gliom, Glioblastom und Astrozytom) mit Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt

^a GIST: gastrointestinaler Stromatumor

^b Hirnmetastasen festgestellt bei einem Schilddrüsen-, einem NSCLC- und einem SCLC-Patienten

^c NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

^d SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Baseline-Charakteristika für die gepoolten 93 Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 41 Jahre (Spanne 0,1-78 Jahre); 30 % < 18 Jahre und 70 % ≥18 Jahre; 70 % weiß und 53 % männlich; ECOG-PS 0-1 (89 %) oder 2 (11 %).

Siebenundneunzig Prozent der Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Tumorerkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie). Von diesen Patienten hatten 77 % zuvor eine systemische Therapie (Median ein früheres systemisches Therapieregime) erhalten. Dreiundzwanzig Prozent aller Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten. Die häufigsten Tumortypen waren Weichteilsarkom (23 %), Speicheldrüsentumor (18 %), infantiles Fibrosarkom (14 %), Schilddrüsentumor (11 %), Bronchialkarzinom und Melanom (je 8 %) und Kolonkarzinom (6 %).

Die Baseline-Charakteristika für die 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit einer vom Prüfarzt beurteilten *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 12 Jahre (Spanne 2-79 Jahre); 6 Patienten < 18 Jahre, 3 Patienten ≥ 18 Jahre, 8 Patienten weiß und 5 Patienten männlich; ECOG-PS 0-1 (8 Patienten) oder 2 (ein Patient). Alle 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 Gesamtansprechrates, Ansprechdauer und Zeit bis zum ersten Ansprechen in der primären Analyse der Population (n = 93) und mit post-hoc Zusatz von primären ZNS-Tumoren (n = 9), die zur gepoolten Population (n = 102) führte, sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 5: Gepoolte Wirksamkeitsergebnisse bei soliden Tumoren einschließlich und ausgenommen primärer ZNS-Tumoren

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren (n = 93) ^a	Analyse von soliden Tumoren einschließlich primären ZNS-Tumoren (n = 102) ^{a, b}
Gesamtansprechrates (ORR) % (n) [95%-KI]	72 % (67) [62; 81]	67 % (68) [57; 76]
Komplette Remission (CR)	16 % (15)	15 % (15)
Komplette chirurgische Remission ^c	1 % (1)	1 % (1)
Partielle Remission (PR)	55 % (51)	51 % (52)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median, Monate) [Spanne]	1,81 [0,95;14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Ansprechdauer (Median, Monate) [Spanne]	NR [1,6+; 38,7+]	NR [1,6+; 38,7+]
% mit einer Dauer von ≥ 6 Monaten	88 %	88 %
% mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten	75 %	75 %

NR: nicht erreicht

+ bedeutet derzeit laufend

^a Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1 für solide Tumoren außer primäre ZNS-Tumoren (93 Patienten).

^b Prüfarztbeurteilung anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren (9 Patienten).

^c Pädiatrischer Patient (6 Monate bei der Aufnahme) mit lokal fortgeschrittenem nicht-resezierbarem infantilem Fibrosarkom mit komplettem chirurgischem Ansprechen.

Tabelle 6: Gesamtansprechrate und Ansprechdauer nach Tumortyp

Tumortyp	Patienten (n = 102)	ORR		DOR	
		%	95%-KI	≥ 12 Monate	Spanne (Monate)
Weichteilsarkom ^a	21	81 %	58 %; 95 %	78 %	1,9+; 38,7+
Speicheldrüse ^a	17	88 %	64 %; 99 %	91 %	3,7+; 33,7+
Infantiles Fibrosarkom ^a	13	92 %	64 %; 100 %	60 %	1,6+; 17,3+
Schilddrüse ^a	10	70 %	35 %; 93 %	86 %	3,7; 29,8+
Primärer ZNS- Tumor ^b	9	11 %	0 %; 48 %	NR	2,0+
Lunge ^a	7	71 %	29 %; 96 %	75 %	7,4+; 25,8+
Melanom ^a	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	1,9+; 23,2+
Kolon ^a	6	33 %	4 %; 78 %	NR	5,6; 9,2+
Gastrointestinaler Stromatumor ^a	4	100 %	40 %; 100 %	67 %	7,4+; 20,0+
Knochensarkom ^a	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	9,5
Cholangiokarzi- n ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA
Kongenitales mesoblastisches Nephrom ^a	1	100 %	3 %; 100 %	NR	9,8+
Appendix ^a	1	SD	NA	NA	NA
Brust ^{a, c}	1	PD	NA	NA	NA
Pankreas ^a	1	SD	NA	NA	NA

DOR: Ansprechdauer

NA: nicht zutreffend aufgrund einer zu kleinen Anzahl oder fehlendem Ansprechen

NE: nicht auswertbar

NR: nicht erreicht

PD: Krankheitsprogression

SD: stabile Erkrankung

+ bedeutet derzeit laufendes Ansprechen

^a Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1

^b Patienten mit einem primären ZNS-Tumor wurden vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt

^c nicht-sekretorisch

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 = 65) betrug die ORR 68 %. In der pädiatrischen Subpopulation (n = 28) betrug die ORR 82 %.

Bei 85 Patienten mit umfangreicher molekularer Charakterisierung vor der Larotrectinib-Behandlung betrug die ORR bei 48 Patienten, die neben der *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, 58 % und bei 37 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug die ORR 84 %.

Gepoolte primäre Analysepopulation

Die gepoolte primäre Analysepopulation bestand aus 93 Patienten und beinhaltete keine primären ZNS-Tumoren. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,1 Monate (Spanne: 0,66 bis 40,7 Monate) basierend auf dem Datenschnitt im Juli 2018. Zweifundfünfzig Prozent der Patienten hatten VITRAKVI 12 Monate oder länger erhalten und 30 % hatten VITRAKVI 18 Monate oder länger erhalten, wobei die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht abgeschlossen war.

Die mediane Ansprechdauer war zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht, bei 75 % der Patienten wurde jedoch ein andauerndes Ansprechen verzeichnet, das bei geschätzten 88 % über 6 Monate oder länger und bei 75 % über 12 Monate oder länger anhielt. Achtundachtzig Prozent (88 %) [95%-KI: 81; 95] der behandelten Patienten waren ein Jahr nach Behandlungsbeginn am Leben. Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht. Die mediane Veränderung der Tumorgröße in der gepoolten primären Analysepopulation war eine Abnahme von 66 %.

Patienten mit primären ZNS-Tumoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 8 der 9 eingeschlossenen Patienten mit primären ZNS-Tumoren für das Ansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung auswertbar. Eine partielle Remission wurde bei einem Patienten beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Behandlungsdauer bei 2,8 bis 9,2 Monaten und die Behandlung wurde bei 6 von 9 Patienten fortgesetzt.

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 (\pm 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 Übernachtsfasten 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, was auf eine mittlere Verteilung aus dem Plasma in die Gewebe hindeutet. 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 (1 Monat bis <3 Monate) gegenüber der empfohlenen Dosis von 100 mg/m² (maximal 100 mg zweimal täglich) 3-mal höher als die von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) nach Gabe einer Dosis von 100 mg zweimal täglich. Bei der empfohlenen Dosis war die C_{\max} bei pädiatrischen Patienten (≥ 3 Monate bis <12 Jahre) höher als bei Erwachsenen, aber die AUC war ähnlich wie bei Erwachsenen. Für pädiatrische Patienten, die älter als 12 Jahre sind, ist es wahrscheinlich, dass die empfohlene Dosis eine ähnliche C_{\max} und AUC ergibt, wie bei Erwachsenen. Die Daten, die die Exposition bei Kleinkindern (1 Monat bis <6 Jahre) bei der empfohlenen Dosis definieren, sind begrenzt (n = 33).

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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 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

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Titandioxid (E 171)

Propylenglycol (E 1520)

Dimeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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 295 mg Sucrose, 22 mg Sorbitol, 1,6 mg Propylenglycol und 0,2 mg Methylparahydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, gelbe bis orangefarbene 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/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 Patienten mit einem Grad-2-ALT- und/oder AST-Anstieg sind nach Bekanntwerden der Grad-2-Toxizität bis zum Abklingen zur Beobachtung alle ein bis zwei Wochen serielle Laborkontrollen durchzuführen, um festzustellen, ob eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Grad-3- oder 4-Nebenwirkungen:

- 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 m²	Pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m²
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

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

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 Nasen- und Magensonden 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 Gesamtansprechrates (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).

Anstieg der Transaminasen

Bei Patienten unter Larotrectinib wurden erhöhte ALT- und AST-Werte beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Anstiege der ALT und AST traten innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auf.

Die Leberfunktion einschließlich der ALT- und AST-Werte ist vor Verabreichung der ersten Dosis, in den ersten 3 Behandlungsmonaten monatlich und danach regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen, wobei die Test-Frequenz bei Patienten mit erhöhten Transaminase Werten erhöht werden sollte. Die Behandlung mit VITRAKVI ist je nach Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzubrechen. Wenn VITRAKVI ausgesetzt wurde, sollte die Dosis bei der Wiederaufnahme der Behandlung angepasst werden (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

Sucrose: Kann schädlich für die Zähne sein. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Sorbitol: Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Propylenglycol: Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

Parahydroxybenzoat: Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 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- und 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) zweimal 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 PXR-regulierte Enzyme induzieren kann (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 Sicherheit von VITRAKVI wurde an 125 Patienten mit TRK-Fusions-positiven Tumoren, in den drei klinischen Studien 1, 2 („NAVIGATE“) und 3 („SCOUT“) beurteilt. Die mediane Behandlungsdauer für die gesamte Sicherheitspopulation betrug 7,4 Monate (Spanne: 0,03 bis 40,7). Die Sicherheitspopulation umfasste Patienten mit einem medianen Alter von 45 Jahren (Spanne: 0,1 bis 80), wobei 30 % der Patienten pädiatrische Patienten waren. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) von VITRAKVI in absteigender Häufigkeit waren Fatigue (32 %), erhöhte ALT (31 %), Schwindelgefühl (30 %), erhöhte AST (29 %), Obstipation (29 %), Übelkeit (26 %), Anämie (24 %) und Erbrechen (20 %).

Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Grad 4 war der höchste gemeldete Grad für die Nebenwirkungen und umfasste eine erniedrigte Neutrophilenzahl (1,6 %) und erhöhte ALT (< 1 %). Für die Nebenwirkungen Anämie, Gewichtszunahme, Fatigue, erhöhte AST, Schwindelgefühl, Parästhesie, Übelkeit, Myalgie und erniedrigte Leukozytenzahl war Grad 3 der höchste gemeldete Grad. Alle gemeldeten Nebenwirkungen vom Grad 3 traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, ausgenommen Anämie (7 %).

Bei 3 % der Patienten wurde VITRAKVI aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen unabhängig von Zuordnung (je ein Fall ALT erhöht, AST erhöht, Darmperforation, Gelbsucht, Dünndarmobstruktion) dauerhaft abgesetzt. Die meisten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei Patienten unter VITRAKVI aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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 2: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 125)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Alle Schweregrade	Grad 3 und 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	
	Häufig		Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) ^a Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl Parästhesie	
	Häufig	Gangstörung	Schwindelgefühl Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen	
	Häufig	Dysgeusie	Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Muskelschwäche	
	Häufig		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
	Häufig		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 Gewicht erhöht (anomale Gewichtszunahme)

^a Es wurden Nebenwirkungen vom Grad 4 berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei TRK-Fusions-positiven pädiatrischen Tumorpatienten unter VITRAKVI in der empfohlenen Dosis aufgetreten sind (n = 37); alle Grade

Systemorganklasse	Häufigkeit	Säuglinge und Kleinkinder (n = 14) ^a	Kinder (n = 15) ^b	Jugendliche (n = 8) ^c	Pädiatrische Patienten (n = 37)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)	Anämie Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) Leukozytenzahl erniedrigt (Leukopenie)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig			Schwindelgefühl Parästhesie	
	Häufig		Parästhesie Gangstörung		Schwindelgefühl Parästhesie Gangstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen
	Häufig		Dysgeusie		Dysgeusie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig			Myalgie Muskelschwäche	
	Häufig		Myalgie		Myalgie Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	Fatigue		Fatigue
Untersuchungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme)	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewichtszunahme (anomale Gewichtszunahme) Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	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			
--	--	----------------	--	--	--

- ^a Säuglinge/Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate): Es wurde ein Fall einer Grad 4-Reaktion Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) berichtet. Grad 3 Reaktionen beinhalteten zwei Fälle von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie) und einen Fall von Anämie.
- ^b Kinder (2 bis 11 Jahre): Es wurde keine Grad 4-Reaktion berichtet. Es wurde je ein Fall einer Grad 3-Reaktion von Neutrophilenzahl erniedrigt (Neutropenie), Parästhesie, Myalgie, Gewichtszunahme (abnormale Gewichtszunahme) berichtet.
- ^c Jugendliche (12 bis < 18 Jahre): Es wurden keine Grad 3- und 4-Reaktionen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Reaktionen

In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 125) war der maximale Schweregrad der beobachteten neurologischen Reaktionen von Grad 3 bei drei Patienten (2 %); beschrieben wurden Schwindelgefühl (ein Patient, < 1 %) und Parästhesie (zwei Patienten, 1,6 %). Die Gesamtinzidenz war 30 % für Schwindelgefühl, 10 % für Parästhesie und 3 % für Gangstörung. Neurologische Reaktionen, die zu Dosisanpassungen führten, beinhalteten Schwindelgefühl (2 %). Keine dieser Nebenwirkungen führte zu einem Behandlungsabbruch. In allen Fällen 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).

Anstieg der Transaminasen

In der allgemeinen Sicherheitsdatenbank (n = 125) war der maximale Schweregrad des beobachteten Transaminasenanstiegs eine Grad-4-Erhöhung der ALT bei einem Patienten (< 1 %) und eine Grad-3-Erhöhung der ALT und AST bei jeweils 3 (2 %) bzw. 2 (2 %) Patienten. Die meisten Grad-3-Erhönungen traten vorübergehend im ersten oder zweiten Behandlungsmonat auf und klangen in den Monaten 3-4 bis auf Grad 1 ab. Grad-2-Erhönungen der ALT und AST wurden bei jeweils 9 (7 %) bzw. 6 (5 %) Patienten beobachtet, eine Grad-1-Erhöhung der ALT und AST trat bei 26 (21 %) bzw. 28 (22 %) Patienten auf.

Ein Anstieg der ALT und AST, der zu Dosisanpassungen führte, trat bei 7 (6 %) bzw. 6 (5 %) Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund einer Grad-3/4-Erhöhung der ALT und AST dauerhaft ab.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Von den 125 Patienten, die mit VITRAKVI behandelt wurden, waren 37 Patienten (30 %) 28 Tage bis 18 Jahre alt. Von diesen 37 Patienten waren 38 % 28 Tage bis < 2 Jahre alt (n = 14), 41 % waren 2 Jahre bis < 12 Jahre alt (n = 15) und 22 % waren 12 Jahre bis < 18 Jahre alt (n = 8). Das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population (< 18 Jahre) stimmte in Bezug auf die gemeldeten Nebenwirkungstypen mit dem Profil der erwachsenen Population überein. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2 (siehe Tabelle 3) und klangen ohne Dosisanpassung oder Absetzen von VITRAKVI ab. Die Nebenwirkungen Erbrechen (35 % versus 14 % bei Erwachsenen), Leukozytenzahl erniedrigt (22 % versus 9 % bei Erwachsenen), Neutrophilenzahl erniedrigt (30 % versus 7 % bei Erwachsenen), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (14 % versus 2 % bei Erwachsenen) und Anstieg der Transaminasen (ALT 41 % versus 27 % bei Erwachsenen und AST 35 % versus 26 % bei Erwachsenen) waren bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen.

Ältere Patienten

Von den 125 Patienten in der gesamten Sicherheitspopulation, die VITRAKVI erhielten, waren 28 Patienten (22 %) ≥ 65 Jahre und 8 Patienten (6 %) ≥ 75 Jahre alt. Das Sicherheitsprofil der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stimmt mit dem Profil jüngerer Patienten (< 65 Jahre) überein. Die Nebenwirkungen Gangstörung (17 % versus 3 % bei Patienten < 65 Jahren) und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (4 % versus 2 % bei Patienten < 65 Jahren) 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE53.

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 IC₅₀-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 4). Zum Zeitpunkt der Zulassung waren die Studien 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 93 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. 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 Gesamtansprechrates (ORR) und Ansprechdauer (DOR).

Zusätzlich wurden 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren und messbarer Erkrankung zu Baseline in Studie 2 („NAVIGATE“) und Studie 3 („SCOUT“) behandelt. Alle 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 molekularen Testverfahren Next Generation Sequencing (NGS; 98 Patienten), Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR; 1 Patient) und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH; 6 Patienten), die routinemäßig in zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden.

Tabelle 4: 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
<p>Studie 1 NCT02122913</p> <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 	<p>Dosen bis zu 200 mg ein- oder zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)</p>	<p>Speicheldrüse (n = 3) GIST (n = 2)^a NSCLC (n = 1)^c Weichteilsarkom (n = 1) Schilddrüse (n = 1)</p>	8
<p>Studie 2 “NAVIGATE” NCT02576431</p> <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 	<p>100 mg zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)</p>	<p>Speicheldrüse (n = 14) Schilddrüse (n = 9)^b Weichteilsarkom (n = 9) Kolorektal (n = 6) Melanom (n = 6) NSCLC (n = 5)^{b, c} Primärer ZNS-Tumor (n = 4) GIST (n = 2)^a Biliär (n = 2) SCLC (n = 1)^{b, d} Appendix (n = 1) Brust (n = 1) Knochensarkom (n = 1) Pankreas (n = 1)</p>	62
<p>Studie 3 “SCOUT” NCT02637687</p> <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 	<p>Dosen bis zu 100 mg/m² zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)</p>	<p>Infantiles Fibrosarkom (n = 13) Weichteilsarkom (n = 11) Primärer ZNS-Tumor (n = 5) Knochensarkom (n = 1) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n = 1) Melanom (n = 1)</p>	32
Gesamtzahl der Patienten (n)*			102

* umfasst 93 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren (einschließlich Gliom, Glioblastom und Astrozytom) mit Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt

^a GIST: gastrointestinaler Stromatumor

^b Hirnmetastasen festgestellt bei einem Schilddrüsen-, einem NSCLC- und einem SCLC-Patienten

^c NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

^d SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Baseline-Charakteristika für die gepoolten 93 Patienten mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 41 Jahre (Spanne 0,1-78 Jahre); 30 % < 18 Jahre und 70 % ≥18 Jahre; 70 % weiß und 53 % männlich; ECOG-PS 0-1 (89 %) oder 2 (11 %).

Siebenundneunzig Prozent der Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Tumorerkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie). Von diesen Patienten hatten 77 % zuvor eine systemische Therapie (Median ein früheres systemisches Therapieregime) erhalten. Dreiundzwanzig Prozent aller Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten. Die häufigsten Tumortypen waren Weichteilsarkom (23 %), Speicheldrüsentumor (18 %), infantiles Fibrosarkom (14 %), Schilddrüsentumor (11 %), Bronchialkarzinom und Melanom (je 8 %) und Kolonkarzinom (6 %).

Die Baseline-Charakteristika für die 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit einer vom Prüfarzt beurteilten *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: medianes Alter 12 Jahre (Spanne 2-79 Jahre); 6 Patienten < 18 Jahre, 3 Patienten ≥ 18 Jahre, 8 Patienten weiß und 5 Patienten männlich; ECOG-PS 0-1 (8 Patienten) oder 2 (ein Patient). Alle 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 Gesamtansprechraten, Ansprechdauer und Zeit bis zum ersten Ansprechen in der primären Analyse der Population (n = 93) und mit post-hoc Zusatz von primären ZNS-Tumoren (n = 9), die zur gepoolten Population (n = 102) führte, sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 5: Gepoolte Wirksamkeitsergebnisse bei soliden Tumoren einschließlich und ausgenommen primärer ZNS-Tumoren

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren (n = 93) ^a	Analyse von soliden Tumoren einschließlich primären ZNS-Tumoren (n = 102) ^{a, b}
Gesamtansprechraten (ORR) % (n) [95%-KI]	72 % (67) [62; 81]	67 % (68) [57; 76]
Komplette Remission (CR)	16 % (15)	15 % (15)
Komplette chirurgische Remission ^c	1 % (1)	1 % (1)
Partielle Remission (PR)	55 % (51)	51 % (52)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median, Monate) [Spanne]	1,81 [0,95;14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
Ansprechdauer (Median, Monate) [Spanne]	NR [1,6+; 38,7+]	NR [1,6+; 38,7+]
% mit einer Dauer von ≥ 6 Monaten	88 %	88 %
% mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten	75 %	75 %

NR: nicht erreicht

+ bedeutet derzeit laufend

^a Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1 für solide Tumoren außer primäre ZNS-Tumoren (93 Patienten).

^b Prüfarztbeurteilung anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren (9 Patienten).

^c Pädiatrischer Patient (6 Monate bei der Aufnahme) mit lokal fortgeschrittenem nicht-resezierbarem infantilem Fibrosarkom mit komplettem chirurgischem Ansprechen.

Tabelle 6: Gesamtansprechrate und Ansprechdauer nach Tumortyp

Tumortyp	Patienten (n = 102)	ORR		DOR	
		%	95%-KI	≥ 12 Monate	Spanne (Monate)
Weichteilsarkom ^a	21	81 %	58 %; 95 %	78 %	1,9+; 38,7+
Speicheldrüse ^a	17	88 %	64 %; 99 %	91 %	3,7+; 33,7+
Infantiles Fibrosarkom ^a	13	92 %	64 %; 100 %	60 %	1,6+; 17,3+
Schilddrüse ^a	10	70 %	35 %; 93 %	86 %	3,7; 29,8+
Primärer ZNS- Tumor ^b	9	11 %	0 %; 48 %	NR	2,0+
Lunge ^a	7	71 %	29 %; 96 %	75 %	7,4+; 25,8+
Melanom ^a	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	1,9+; 23,2+
Kolon ^a	6	33 %	4 %; 78 %	NR	5,6; 9,2+
Gastrointestinaler Stromatumor ^a	4	100 %	40 %; 100 %	67 %	7,4+; 20,0+
Knochensarkom ^a	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	9,5
Cholangiokarzi- n ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA
Kongenitales mesoblastisches Nephrom ^a	1	100 %	3 %; 100 %	NR	9,8+
Appendix ^a	1	SD	NA	NA	NA
Brust ^{a, c}	1	PD	NA	NA	NA
Pankreas ^a	1	SD	NA	NA	NA

DOR: Ansprechdauer

NA: nicht zutreffend aufgrund einer zu kleinen Anzahl oder fehlendem Ansprechen

NE: nicht auswertbar

NR: nicht erreicht

PD: Krankheitsprogression

SD: stabile Erkrankung

+ bedeutet derzeit laufendes Ansprechen

^a Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1

^b Patienten mit einem primären ZNS-Tumor wurden vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt

^c nicht-sekretorisch

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 = 65) betrug die ORR 68 %. In der pädiatrischen Subpopulation (n = 28) betrug die ORR 82 %.

Bei 85 Patienten mit umfangreicher molekularer Charakterisierung vor der Larotrectinib-Behandlung betrug die ORR bei 48 Patienten, die neben der *NTRK*-Genfusion noch andere genomische Veränderungen aufwiesen, 58 % und bei 37 Patienten ohne andere genomische Veränderungen betrug die ORR 84 %.

Gepoolte primäre Analysepopulation

Die gepoolte primäre Analysepopulation bestand aus 93 Patienten und beinhaltete keine primären ZNS-Tumoren. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,1 Monate (Spanne: 0,66 bis 40,7 Monate) basierend auf dem Datenschnitt im Juli 2018. Zweifundfünfzig Prozent der Patienten hatten VITRAKVI 12 Monate oder länger erhalten und 30 % hatten VITRAKVI 18 Monate oder länger erhalten, wobei die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht abgeschlossen war.

Die mediane Ansprechdauer war zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht, bei 75 % der Patienten wurde jedoch ein andauerndes Ansprechen verzeichnet, das bei geschätzten 88 % über 6 Monate oder länger und bei 75 % über 12 Monate oder länger anhielt. Achtundachtzig Prozent (88 %) [95%-KI: 81; 95] der behandelten Patienten waren ein Jahr nach Behandlungsbeginn am Leben. Das mediane progressionsfreie Überleben war zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht. Die mediane Veränderung der Tumorgröße in der gepoolten primären Analysepopulation war eine Abnahme von 66 %.

Patienten mit primären ZNS-Tumoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 8 der 9 eingeschlossenen Patienten mit primären ZNS-Tumoren für das Ansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung auswertbar. Eine partielle Remission wurde bei einem Patienten beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Behandlungsdauer bei 2,8 bis 9,2 Monaten und die Behandlung wurde bei 6 von 9 Patienten fortgesetzt.

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 (\pm 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 Übernachtsfasten 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, was auf eine mittlere Verteilung aus dem Plasma in die Gewebe hindeutet. 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 (1 Monat bis <3 Monate) gegenüber der empfohlenen Dosis von 100 mg/m² (maximal 100 mg zweimal täglich) 3-mal höher als die von Erwachsenen (≥18 Jahre) nach Gabe einer Dosis von 100 mg zweimal täglich. Bei der empfohlenen Dosis war die C_{max} bei pädiatrischen Patienten (≥3 Monate bis <12 Jahre) höher als bei Erwachsenen, aber die AUC war ähnlich wie bei Erwachsenen. Für pädiatrische Patienten, die älter als 12 Jahre sind, ist es wahrscheinlich, dass die empfohlene Dosis eine ähnliche C_{max} und AUC ergibt, wie bei Erwachsenen. Die Daten, die die

Exposition bei Kleinkindern (1 Monat bis <6 Jahre) bei der empfohlenen Dosis definieren, sind begrenzt (n = 33).

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.

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 der Männchen auch nach dem Absetzen ohne Erholung bestehen. Die Wachstumsminde rung 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
Sucrose
Hydroxypropylbetadex
Glycerin (E 422)
Sorbitol (E 420)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339)
Citronensäure (E 330)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumsorbat (E 202)
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Zitrusfrucht-Aroma
Natürliches Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch: 30 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 Verschluss aus Polypropylen (PP) mit Versiegelung aus Polyethylen (PE).

Jeder Umkarton enthält eine Flasche mit 100 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 Verschluss 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 Originalverschluss (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 7 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 7: 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/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die histologieunabhängige Wirksamkeit von Larotrectinib weiter zu bestätigen und die primären und sekundären Resistenzmechanismen zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung eine gepoolte Analyse für die vergrößerte Fallzahl einschließlich des Abschlussberichts der Studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) vorlegen.	30. Juni 2024
Um die Langzeittoxizität und die entwicklungsbezogenen Auswirkungen von Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten weiter zu untersuchen, insbesondere auf die Neuroentwicklung, einschließlich der kognitiven Funktion, sollte der Inhaber der Genehmigung den Abschlussbericht der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) einschließlich 5-Jahres-Follow-up-Daten vorlegen.	31. März 2027
Um die bei pädiatrischen Patienten empfohlene, angemessene Dosis weiter zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung ein aktualisiertes Pop-PK-Modell vorlegen, das auf zusätzlichen PK-Stichproben bei Patienten im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren aus der Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) basiert.	30. September 2021

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Larotrectinibsulfat entsprechend 25 mg Larotrectinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Als Ganzes schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

VITRAKVI 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Larotrectinibsulfat entsprechend 25 mg Larotrectinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Als Ganzes schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 100 mg Hartkapseln
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Larotrectinib sulfat entsprechend 100 mg Larotrectinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Als Ganzes schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

VITRAKVI 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 100 mg Hartkapseln
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Larotrectinibsulfat entsprechend 100 mg Larotrectinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Als Ganzes schlucken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Sucrose, E 420, E 1520, E 218. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 ml **Lösung zum Einnehmen**

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

VITRAKVI 20 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Larotrectinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Sucrose, E 420, E 1520, E 218. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 ml **Lösung zum Einnehmen**

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
Nach dem Öffnen innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/19/1385/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

VITRAKVI 25 mg Hartkapseln VITRAKVI 100 mg Hartkapseln Larotrectinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Diese Packungsbeilage ist so geschrieben, als würde sie von der Person, die das Arzneimittel einnimmt, gelesen. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind verabreichen, ersetzen Sie bitte durchgehend „Sie“ durch „Ihr Kind“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VITRAKVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VITRAKVI beachten?
3. Wie ist VITRAKVI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VITRAKVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VITRAKVI und wofür wird es angewendet?

Wofür wird VITRAKVI angewendet?

VITRAKVI enthält den Wirkstoff Larotrectinib.

Es wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Behandlung von soliden Tumoren (Krebs) in unterschiedlichen Körperregionen angewendet, die von einer Veränderung im NTRK-Gen (Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase) verursacht werden.

VITRAKVI wird nur dann angewendet, wenn

- diese Krebserkrankungen fortgeschritten sind oder sich auf andere Körperbereiche ausgebreitet (gestreut) haben oder durch deren operative Entfernung wahrscheinlich schwere Komplikationen auftreten würden **und**
- keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten vorhanden sind.

Bevor Sie VITRAKVI erhalten, wird Ihr Arzt einen Test durchführen, um festzustellen, ob bei Ihnen die Änderung im NTRK-Gen vorliegt.

Wie wirkt VITRAKVI?

Bei Patienten, deren Krebserkrankung durch ein verändertes NTRK-Gen verursacht wurde, führt die Veränderung in dem Gen dazu, dass der Körper ein krankhaftes Protein produziert, das als TRK-Fusionsprotein bezeichnet wird und zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. VITRAKVI hemmt die Wirkung der TRK-Fusionsproteine und kann so das Tumorstadium verlangsamen oder stoppen. Es kann auch dabei helfen, den Tumor zu verkleinern.

Wenn Sie wissen möchten, wie VITRAKVI wirkt oder warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VITRAKVI beachten?

VITRAKVI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Larotrectinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Untersuchungen und Kontrollen

VITRAKVI kann die Menge der Leberenzyme ALT und AST in Ihrem Blut erhöhen. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung Ihr Blut untersuchen, um die ALT- und AST-Konzentration zu bestimmen und zu kontrollieren, wie gut Ihre Leber arbeitet.

Einnahme von VITRAKVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund dafür ist, dass manche Arzneimittel die Wirkungsweise von VITRAKVI beeinträchtigen können oder VITRAKVI die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinträchtigen kann.

Sprechen Sie besonders dann mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit Pilzen oder Bakterien (Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin)
- ein Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms (Ketoconazol)
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Rifabutin, Efavirenz)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Nefazodon)
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Johanniskraut)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin)
- ein starkes Schmerzmittel (Alfentanil)
- Arzneimittel zur Verhinderung einer Organabstoßung nach Organtransplantationen (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Chinidin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne (Dihydroergotamin, Ergotamin)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von lang andauernden Schmerzen (Fentanyl)
- ein Arzneimittel zur Kontrolle von unwillkürlichen Bewegungen oder Lauten (Pimozid)
- ein Arzneimittel, das Ihnen hilft, mit dem Rauchen aufzuhören (Bupropion)
- Arzneimittel zur Erniedrigung des Blutzuckerspiegels (Repaglinid, Tolbutamid)
- ein Arzneimittel, das Blutgerinnsel verhindert (Warfarin)
- ein Arzneimittel, das verwendet wird, um die Menge der im Magen produzierten Säure zu vermindern (Omeprazol)
- ein Arzneimittel, das Ihnen hilft, den hohen Blutdruck zu kontrollieren (Valsartan)
- eine Gruppe von Arzneimitteln, die Ihnen helfen, das Cholesterin zu senken (Statine)
- hormonelle Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (siehe Abschnitt „Empfängnisverhütung – für Männer und Frauen“).

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Einnahme von VITRAKVI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie dürfen während der Behandlung mit VITRAKVI keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken, da ansonsten die Menge von VITRAKVI in Ihrem Körper ansteigen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten VITRAKVI nicht in der Schwangerschaft anwenden, da die Wirkung von VITRAKVI auf das ungeborene Kind nicht bekannt ist.

Stillzeit

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 3 Tage nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob VITRAKVI in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung – für Männer und Frauen

Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden.

Wenn Sie schwanger werden könnten, sollte Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn einen Schwangerschaftstest vornehmen. Sie müssen während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, wenn

- Sie schwanger werden könnten. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten Sie auch eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom anwenden.
- Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden könnte.

Fragen Sie Ihren Arzt, welche Verhütungsmethode für Sie am besten ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie VITRAKVI einnehmen, können Sie sich schwindlig oder müde fühlen. In einem solchen Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen, nicht Rad fahren und keine Werkzeuge handhaben oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist VITRAKVI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Anwendung bei Erwachsenen (ab 18 Jahren)

- Die empfohlene Dosis VITRAKVI beträgt 100 mg (eine 100-mg-Kapsel oder 4 Kapseln zu je 25 mg) zweimal täglich.
- Ihr Arzt wird Ihre Dosis kontrollieren und gegebenenfalls anpassen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

- Der Arzt Ihres Kindes wird die richtige Dosis für Ihr Kind anhand der Körpergröße und des Gewichts bestimmen.
- Die maximal empfohlene Dosis ist 100 mg (1 Kapsel mit 100 mg oder 4 Kapseln mit 25 mg) zweimal täglich.
- Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis kontrollieren und gegebenenfalls anpassen.

Für Patienten, die keine Kapseln schlucken können, ist eine Lösung zum Einnehmen von VITRAKVI verfügbar.

Hinweise zur Einnahme dieses Arzneimittels

- VITRAKVI kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken.
- Die VITRAKVI Kapseln sind im Ganzen mit einem Glas Wasser zu schlucken. Die Kapsel darf nicht geöffnet, zerkaut oder zerdrückt werden, da sie sehr bitter schmeckt.

Wenn Sie eine größere Menge von VITRAKVI eingenommen haben, als Sie sollten

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder suchen Sie umgehend ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von VITRAKVI vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben oder sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels übergeben müssen. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von VITRAKVI abbrechen

Hören Sie nicht mit der Einnahme dieses Arzneimittels auf, ohne zuvor mit ihrem Arzt zu sprechen. Es ist wichtig, dass Sie die Einnahme von VITRAKVI so lange fortsetzen, wie Ihr Arzt es anordnet. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht gemäß der Verschreibung Ihres Arztes einnehmen können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- Schwindelgefühl, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder ein brennendes Gefühl in Händen und Füßen (sehr häufige Nebenwirkung, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen), Schwierigkeiten, normal zu gehen (häufige Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Dies könnten Hinweise auf **Probleme mit dem Nervensystem** sein.

Ihr Arzt kann beschließen, Ihre Dosis zu verringern, die Behandlung auszusetzen oder sie endgültig abzubrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Sie sind möglicherweise blass und haben Herzklopfen, was Symptome bei einer Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie) sein können
- Grippe-ähnliche Symptome einschließlich Fieber, was Symptome bei einer Abnahme der weißen Blutkörperchen (Neutropenie und Leukopenie) sein können
- Übelkeit oder Erbrechen
- Verstopfung
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Muskelschwäche
- Erschöpfung (Fatigue)
- Anstieg der Leberenzyme in Blutuntersuchungen
- Gewichtszunahme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Veränderung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Anstieg der „Alkalischen Phosphatase“ in Blutuntersuchungen (sehr häufig bei Kindern).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VITRAKVI aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Kapseln beschädigt aussehen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VITRAKVI enthält

- Der Wirkstoff ist: Larotrectinib.
Jede VITRAKVI 25 mg Kapsel enthält 25 mg Larotrectinib (als Sulfat).
Jede VITRAKVI 100 mg Kapsel enthält 100 mg Larotrectinib (als Sulfat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselhülle:
 - Gelatine
 - Titandioxid (E 171)Drucktinte:
 - Schellack
 - Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
 - Titandioxid (E 171)
 - Propylenglycol (E 1520)
 - Dimeticon

Wie VITRAKVI aussieht und Inhalt der Flasche

- VITRAKVI 25 mg sind weiße, undurchsichtige Hartgelatine kapseln (18 mm lang x 6 mm breit), in blau bedruckt mit dem BAYER-Kreuz und „LARO 25 mg“ auf dem Kapselkörper
- VITRAKVI 100 mg sind weiße, undurchsichtige Hartgelatine kapseln (22 mm lang x 7 mm breit), in blau bedruckt mit dem BAYER-Kreuz und „LARO 100 mg“ auf dem Kapselkörper

Jeder Umkarton enthält 1 kindergesicherte Kunststoffflasche mit 56 Hartgelatine kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

VITRAKVI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen Larotrectinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Diese Packungsbeilage ist so geschrieben, als würde sie von der Person, die das Arzneimittel einnimmt, gelesen. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind verabreichen, ersetzen Sie bitte durchgehend „Sie“ durch „Ihr Kind“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VITRAKVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VITRAKVI beachten?
3. Wie ist VITRAKVI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VITRAKVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VITRAKVI und wofür wird es angewendet?

Wofür wird VITRAKVI angewendet?

VITRAKVI enthält den Wirkstoff Larotrectinib.

Es wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Behandlung von soliden Tumoren (Krebs) in unterschiedlichen Körperregionen angewendet, die von einer Veränderung im NTRK-Gen (Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase) verursacht werden.

VITRAKVI wird nur dann angewendet, wenn

- diese Krebserkrankungen fortgeschritten sind oder sich auf andere Körperbereiche ausgebreitet (gestreut) haben oder durch deren operative Entfernung wahrscheinlich schwere Komplikationen auftreten würden **und**
- keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten vorhanden sind.

Bevor Sie VITRAKVI erhalten, wird Ihr Arzt einen Test durchführen, um festzustellen, ob bei Ihnen die Änderung im NTRK-Gen vorliegt.

Wie wirkt VITRAKVI?

Bei Patienten, deren Krebserkrankung durch ein verändertes NTRK-Gen verursacht wurde, führt die Veränderung in dem Gen dazu, dass der Körper ein krankhaftes Protein produziert, das als TRK-Fusionsprotein bezeichnet wird und zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. VITRAKVI hemmt die Wirkung der TRK-Fusionsproteine und kann so das Tumorwachstum verlangsamen oder stoppen. Es kann auch dabei helfen, den Tumor zu verkleinern.

Wenn Sie wissen möchten, wie VITRAKVI wirkt oder warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VITRAKVI beachten?

VITRAKVI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Larotrectinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Untersuchungen und Kontrollen

VITRAKVI kann die Menge der Leberenzyme ALT und AST in Ihrem Blut erhöhen. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung Ihr Blut untersuchen, um die ALT- und AST-Konzentration zu bestimmen und zu kontrollieren, wie gut Ihre Leber arbeitet.

Einnahme von VITRAKVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund dafür ist, dass manche Arzneimittel die Wirkungsweise von VITRAKVI beeinträchtigen können oder VITRAKVI die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinträchtigen kann.

Sprechen Sie besonders dann mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit Pilzen oder Bakterien (Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin)
- ein Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms (Ketoconazol)
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Rifabutin, Efavirenz)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Nefazodon)
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Johanniskraut)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin)
- ein starkes Schmerzmittel (Alfentanil)
- Arzneimittel zur Verhinderung einer Organabstoßung nach Organtransplantationen (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Chinidin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne (Dihydroergotamin, Ergotamin)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von lang andauernden Schmerzen (Fentanyl)
- ein Arzneimittel zur Kontrolle von unwillkürlichen Bewegungen oder Lauten (Pimozid)
- ein Arzneimittel, das Ihnen hilft, mit dem Rauchen aufzuhören (Bupropion)
- Arzneimittel zur Erniedrigung des Blutzuckerspiegels (Repaglinid, Tolbutamid)
- ein Arzneimittel, das Blutgerinnsel verhindert (Warfarin)
- ein Arzneimittel, das verwendet wird, um die Menge der im Magen produzierten Säure zu vermindern (Omeprazol)
- ein Arzneimittel, das Ihnen hilft, den hohen Blutdruck zu kontrollieren (Valsartan)
- eine Gruppe von Arzneimitteln, die Ihnen helfen, das Cholesterin zu senken (Statine)
- hormonelle Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (siehe Abschnitt „Empfängnisverhütung – für Männer und Frauen“).

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Einnahme von VITRAKVI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie dürfen während der Behandlung mit VITRAKVI keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken, da ansonsten die Menge von VITRAKVI in Ihrem Körper ansteigen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten VITRAKVI nicht in der Schwangerschaft anwenden, da die Wirkung von VITRAKVI auf das ungeborene Kind nicht bekannt ist.

Stillzeit

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels und für 3 Tage nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob VITRAKVI in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung – für Männer und Frauen

Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden.

Wenn Sie schwanger werden könnten, sollte Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn einen Schwangerschaftstest vornehmen. Sie müssen während der Behandlung mit VITRAKVI und bis mindestens 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, wenn

- Sie schwanger werden könnten. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten Sie auch eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom anwenden.
- Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden könnte.

Fragen Sie Ihren Arzt, welche Verhütungsmethode für Sie am besten ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie VITRAKVI einnehmen, können Sie sich schwindlig oder müde fühlen. In einem solchen Fall dürfen Sie kein Fahrzeug führen, nicht Rad fahren und keine Werkzeuge handhaben oder Maschinen bedienen.

VITRAKVI enthält

- **Sucrose:** Kann schädlich für die Zähne sein. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
- 22 mg **Sorbitol** pro 1 ml. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie oder Ihr Kind eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) – eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann – festgestellt wurde.
- weniger als 1 mmol **Natrium** (23 mg) pro 5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- 1,6 mg **Propylenglycol** pro 1 ml. Wenn Ihr Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.
- **Parahydroxybenzoat:** kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

3. Wie ist VITRAKVI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Anwendung bei Erwachsenen (ab 18 Jahren)

- Die empfohlene Dosis VITRAKVI beträgt 100 mg (5 ml) zweimal täglich.
- Ihr Arzt wird Ihre Dosis kontrollieren und gegebenenfalls anpassen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

- Der Arzt Ihres Kindes wird die richtige Dosis für Ihr Kind anhand der Körpergröße und des Gewichts bestimmen.
- Die maximal empfohlene Dosis ist 100 mg (5 ml) zweimal täglich.
- Der Arzt Ihres Kindes wird die Dosis kontrollieren und gegebenenfalls anpassen.

Hinweise zur Einnahme dieses Arzneimittels

- VITRAKVI kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken.
- Zusätzlich zu diesem Arzneimittel benötigen Sie einen Flaschenadapter (28 mm Durchmesser) und eine Spritze, mit der man Arzneimittel in den Mund verabreichen kann. Verwenden Sie eine 1 ml Spritze mit 0,1 ml Markierungen für Dosierungen unter 1 ml. Verwenden Sie eine 5 ml Spritze mit 0,2 ml Markierungen für Dosierungen von 1 ml oder mehr.
 - Drücken Sie zum Öffnen der Flasche den Verschluss 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.
 - Drücken Sie den Kolben vollständig in die Spritze und stecken Sie anschließend die Spritze in die Adapteröffnung. Drehen Sie die Flasche mit dem Kopf nach unten.
 - Befüllen Sie die Spritze durch Herunterziehen des Kolbens mit einer kleinen Menge Lösung, drücken Sie danach den Kolben nach oben, um große Luftblasen zu entfernen.
 - Ziehen Sie den Kolben bis zur Markierung herunter, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis in ml entspricht.
 - Drehen Sie die Flasche wieder um und entfernen Sie die Spritze aus dem Flaschenadapter.
 - Stecken Sie die Spritze in den Mund, wobei die Spitze auf die Innenseite der Wange gerichtet ist - so können Sie das Arzneimittel natürlich schlucken. Drücken Sie den Kolben langsam herunter.
 - Setzen Sie den Flaschenverschluss auf und verschließen Sie die Flasche fest – lassen Sie den Adapter in der Flasche.

VITRAKVI kann gegebenenfalls über eine Nasen- oder Magensonde verabreicht werden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal nach einer genauen Anleitung.

Wenn Sie eine größere Menge von VITRAKVI eingenommen haben, als Sie sollten

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder suchen Sie umgehend ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von VITRAKVI vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben oder sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels übergeben müssen. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von VITRAKVI abbrechen

Hören Sie nicht mit der Einnahme dieses Arzneimittels auf, ohne zuvor mit ihrem Arzt zu sprechen. Es ist wichtig, dass Sie die Einnahme von VITRAKVI so lange fortsetzen, wie Ihr Arzt es anordnet. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht gemäß der Verschreibung Ihres Arztes einnehmen können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden **schwerwiegenden Nebenwirkungen** auftritt:

- Schwindelgefühl, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder ein brennendes Gefühl in Händen und Füßen (sehr häufige Nebenwirkung, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen), Schwierigkeiten, normal zu gehen (häufige Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Dies könnten Hinweise auf **Probleme mit dem Nervensystem** sein.

Ihr Arzt kann beschließen, Ihre Dosis zu verringern, die Behandlung auszusetzen oder sie endgültig abubrechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Sie sind möglicherweise blass und haben Herzklopfen, was Symptome bei einer Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie) sein können
- Grippe-ähnliche Symptome einschließlich Fieber, was Symptome bei einer Abnahme der weißen Blutkörperchen (Neutropenie und Leukopenie) sein können
- Übelkeit oder Erbrechen
- Verstopfung
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Muskelschwäche
- Erschöpfung (Fatigue)
- Anstieg der Leberenzyme in Blutuntersuchungen
- Gewichtszunahme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Veränderung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Anstieg der „Alkalischen Phosphatase“ in Blutuntersuchungen (sehr häufig bei Kindern).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VITRAKVI aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Sobald die Flasche geöffnet wurde, müssen Sie das Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn die Flasche oder der Verschluss der Flasche Beschädigungen aufweisen oder anscheinend Flüssigkeit ausgetreten ist.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VITRAKVI enthält

- Der Wirkstoff ist: Larotrectinib.
Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Larotrectinib (als Sulfat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Gereinigtes Wasser
 - Sucrose
 - Hydroxypropylbetadex
 - Glycerin (E 422)
 - Sorbitol (E 420)
 - Natriumcitrat (E 331)
 - Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339)
 - Citronensäure (E 330)
 - Propylenglycol (E 1520)
 - Kaliumsorbat (E 202)
 - Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
 - Zitrusfrucht-Aroma
 - Natürliches Aroma

Weitere Hinweise siehe „VITRAKVI enthält“ in Abschnitt 2.

Wie VITRAKVI aussieht und Inhalt der Flasche

VITRAKVI ist eine klare, gelbe bis orangefarbene Lösung zum Einnehmen.

Jeder Umkarton enthält 1 kindergesicherte Glasflasche mit 100 ml Lösung zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.