



▼ 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 Larotrectinib sulfat 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/m<sup>2</sup> 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.

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 erforder-

lich 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 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wirksamkeit bezogen auf Tumorarten

Der Nutzen von VITRAKVI wurde in einarmigen Studien unter Einbeziehung einer relativ kleinen Stichprobe von Patienten nachgewiesen, deren Tumore eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Die positiven Wirkungen von VITRAKVI wurden auf Basis der Gesamtansprechrate (ORR) und Ansprechdauer in einer begrenzten Anzahl von Tumortypen

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für VITRAKVI bei Nebenwirkungen**

Dosisanpassung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,0 m <sup>2</sup>	Pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche unter 1,0 m <sup>2</sup>
<b>Erste</b>	75 mg zweimal täglich	75 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich
<b>Zweite</b>	50 mg zweimal täglich	50 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich
<b>Dritte</b>	100 mg einmal täglich	25 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich

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 Barriermethode 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 ( $\geq 20\%$ ) 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 auf Seite 4 und Tabelle 3 auf Seite 5 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.

#### 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-Erhöpfung der ALT bei einem Patienten ( $< 1\%$ ) und eine Grad-3-Erhö-

pfung der ALT und AST bei jeweils 3 (2%) bzw. 2 (2%) Patienten. Die meisten Grad-3-Erhöhpungen traten vorübergehend im ersten oder zweiten Behandlungsmonat auf und klangen in den Monaten 3–4 bis auf Grad 1 ab. Grad-2-Erhöhpungen der ALT und AST wurden bei jeweils 9 (7%) bzw. 6 (5%) Patienten beobachtet, eine Grad-1-Erhöpfung 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-Erhöpfung 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) stimmt 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%)  $\geq 65$  Jahre und 8 Patienten (6%)  $\geq 75$  Jahre alt. Das Sicherheitsprofil der älteren Patienten ( $\geq 65$  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  $\geq 65$  Jahren auf.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.



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) <sup>a</sup> 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 Knochenkrankungen	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 <sup>a</sup> Aspartataminotransferase (AST) erhöht Gewicht erhöht (anomale Gewichtszunahme)

<sup>a</sup> Es wurden Nebenwirkungen vom Grad 4 berichtet.

#### 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 ge-

reinigten Enzymen hemmte Larotrectinib TRKA, TRKB und TRKC mit IC<sub>50</sub>-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<sub>max</sub>) ähnlich derjenigen, die bei einer zweimal täglichen Dosis von 100 mg Larotrectinib im Steady



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) <sup>a</sup>	Kinder (n = 15) <sup>b</sup>	Jugendliche (n = 8) <sup>c</sup>	Pädiatrische Patienten (n = 37)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	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)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig			Schwindelgefühl Parästhesie	
	Häufig		Parästhesie Gangstörung		Schwindelgefühl Parästhesie Gangstörung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen	Übelkeit Erbrechen	Übelkeit Obstipation Erbrechen
	Häufig		Dysgeusie		Dysgeusie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig			Myalgie Muskelschwäche	
	Häufig		Myalgie		Myalgie Muskelschwäche
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Fatigue	Fatigue		Fatigue
<b>Untersuchungen</b>	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			

- <sup>a</sup> 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.
- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> Jugendliche (12 bis < 18 Jahre): Es wurden keine Grad 3- und 4-Reaktionen berichtet.

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<sub>max</sub> 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, ein-armigen 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 vo-

rangegangene 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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

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) erhal-



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
<b>Studie 1</b> NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> <li>Offene Dosisescalations- und -expansionsstudie der Phase I; für die Expansionsphase waren Tumore mit <i>NTRK</i>-Genfusion Voraussetzung</li> <li>Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion</li> </ul>	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) <sup>a</sup> NSCLC (n = 1) <sup>c</sup> Weichteilsarkom (n = 1) Schilddrüse (n = 1)	8
<b>Studie 2 „NAVIGATE“</b> NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> <li>Multinationale, offene Tumor-Basket-Studie der Phase II</li> <li>Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion</li> </ul>	100 mg zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Speicheldrüse (n = 14) Schilddrüse (n = 9) <sup>b</sup> Weichteilsarkom (n = 9) Kolonrektal (n = 6) Melanom (n = 6) NSCLC (n = 5) <sup>b, c</sup> Primärer ZNS-Tumor (n = 4) GISt (n = 2) <sup>a</sup> Biliär (n = 2) SCLC (n = 1) <sup>b, d</sup> Appendix (n = 1) Brust (n = 1) Knochensarkom (n = 1) Pankreas (n = 1)	62
<b>Studie 3 „SCOUT“</b> NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat bis 21 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oder mit primären ZNS-Tumoren</li> </ul>	Dosen bis zu 100 mg/m <sup>2</sup> 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

<sup>a</sup> GISt: gastrointestinaler Stromatumor

<sup>b</sup> Hirnmetastasen festgestellt bei einem Schilddrüsen-, einem NSCLC- und einem SCLC-Patienten

<sup>c</sup> NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

<sup>d</sup> SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

ten. 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 Gesamtansprechrate, 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 auf Seite 7 aufgelistet.

Aufgrund der Seltenheit von TRK-Fusionspositiven 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*-Genfu-

sion 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. Zweifünftzig 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 anhält. Achtundachtzig Prozent (88 %)



**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) <sup>a</sup>	Analyse von soliden Tumoren einschließlich primären ZNS-Tumoren (n = 102) <sup>a, b</sup>
<b>Gesamtansprechrates (ORR) % (n)</b> [95%-KI]	72 % (67) [62; 81]	67 % (68) [57; 76]
Komplette Remission (CR)	16 % (15)	15 % (15)
Komplette chirurgische Remission <sup>c</sup>	1 % (1)	1 % (1)
Partielle Remission (PR)	55 % (51)	51 % (52)
<b>Zeit bis zum ersten Ansprechen (Median, Monate)</b> [Spanne]	1,81 [0,95;14,55]	1,81 [0,95; 14,55]
<b>Ansprechdauer (Median, Monate)</b> [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

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

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

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

**Tabelle 6: Gesamtansprechrates und Ansprechdauer nach Tumortyp**

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

<sup>a</sup> Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1

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

<sup>c</sup> nicht-sekretorisch

[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 Tumorgroße 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<sub>max</sub>) 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  $914 \pm 445$  ng/ml bzw.  $5.410 \pm 3.813$  ng<sup>h</sup>/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 Hydroxypyrrrolidin-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/m<sup>2</sup> (maximal 100 mg zweimal täglich) 3-mal höher als die von Erwachsenen ( $\geq$  18 Jahre) nach Gabe einer Dosis von 100 mg zweimal täglich. Bei der empfohlenen Dosis war die  $C_{max}$  bei pädiatrischen Patienten ( $\geq$  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<sub>0-inf</sub> 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<sub>0-inf</sub> 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 Trächtigkeit srate 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 min-

destens 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 auf Seite 10 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. 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



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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. September 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2019

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

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Bayer Vital GmbH  
51368 Leverkusen  
Tel.: (0214) 30-5 13 48  
Fax: (0214) 30-5 16 03  
E-Mail: [medical-information@bayer.com](mailto:medical-information@bayer.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt