

▼ 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**

AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln  
 AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

AUGTYRO 40 mg Hartkapseln  
 Jede Hartkapsel enthält 40 mg Repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg Hartkapseln  
 Jede Hartkapsel enthält 160 mg Repotrectinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel)  
AUGTYRO 40 mg Hartkapseln  
 Hartgelatinekapsel der Größe 0 (21,7 mm Länge) mit weiß-opakem Unter- und Oberteil und dem Aufdruck „REP 40“ in blauer Tinte auf dem Oberteil.

AUGTYRO 160 mg Hartkapseln  
 Hartgelatinekapsel der Größe 0 (21,7 mm Länge) mit blau-opakem Unter- und Oberteil und dem Aufdruck „REP 160“ in weißer Tinte auf dem Oberteil.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

AUGTYRO ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit AUGTYRO ist von Ärzten, die in der Anwendung von Arzneimitteln für die Krebstherapie erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen.

ROS1-Testung

Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines ROS1-positiven Status bei NSCLC sollte mittels eines IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung und entspre-

chendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).

NTRK-Testung

Die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Repotrectinib auf der Grundlage eines NTRK-positiven Status bei soliden Tumoren sollte mittels eines IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung und entsprechendem Verwendungszweck erfolgen. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

**ROS1-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 160 mg Repotrectinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 160 mg Repotrectinib zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

**NTRK-Genfusion-positive solide Tumoren**

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren beträgt 160 mg Repotrectinib einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 160 mg Repotrectinib

zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

**Versäumte Dosis**

Wenn eine Dosis versäumt wurde oder wenn es zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Einnahme einer Dosis zu Erbrechen kommt, sollte die Einnahme der nachfolgenden Dosen wie verordnet fortgesetzt werden. Es dürfen nicht zwei Dosen gleichzeitig eingenommen werden.

**Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

Die empfohlenen Dosisreduktionen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt:

Siehe Tabelle 1

Empfehlungen für Dosisanpassungen bei spezifischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Siehe Tabelle 2

Besondere Patientengruppen

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosis-

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen**

Verordnete Dosis	Dosisreduktion	
	Erstmaliges Auftreten	Zweites Auftreten
160 mg einmal täglich	120 mg einmal täglich	80 mg einmal täglich
160 mg zweimal täglich	120 mg zweimal täglich	80 mg zweimal täglich

**Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei spezifischen Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	Nicht tolerierbare Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand.</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, wie klinisch angezeigt.</li> </ul>
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand.</li> <li>• Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Alle Schweregrade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei vermuteter ILD/Pneumonitis unterbrechen.</li> <li>• Bei bestätigter ILD/Pneumonitis dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Andere klinisch relevante Nebenwirkungen	Nicht tolerierbare Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung bis Besserung auf kleiner oder gleich Grad 1 oder Ausgangszustand.</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt.</li> </ul>
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung bis zum Abklingen der Nebenwirkung oder bis zur Erholung bzw. Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand.</li> <li>• Wiederaufnahme mit gleicher oder reduzierter Dosis, falls ein Abklingen innerhalb von 4 Wochen auftritt.</li> <li>• Wenn die Nebenwirkung nicht innerhalb von 4 Wochen abklingt, dauerhaft absetzen.</li> <li>• Bei wiederkehrenden Nebenwirkungen von Grad 4 dauerhaft absetzen.</li> </ul>

\* Schweregrad entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Version 4.0

anpassung erforderlich. AUGTYRO wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN oder AST > ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. AUGTYRO wurde bei Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 × ULN) nicht untersucht und AUGTYRO soll bei Patienten mit mittelschwerer/schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AUGTYRO bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren mit ROS1-positivem NSCLC ist bisher nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AUGTYRO bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren mit NTRK-positiven soliden Tumoren ist bisher nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

AUGTYRO ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die Kapseln sollen jeden Tag zur gleichen Zeit im Ganzen geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerdrückt, gekaut und der Kapselinhalt darf nicht aufgelöst werden.

AUGTYRO kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), sollte jedoch nicht zusammen mit Grapefruit, Grapefruitsaft oder Bitterorangen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### 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 bei unterschiedlichen Tumorarten

Der Nutzen von AUGTYRO wurde in einarmigen Studien bei erwachsenen Patienten (n = 88) nachgewiesen, deren Tumoren eine NTRK-Genfusion aufwiesen. Positive Wirkungen von AUGTYRO wurden basierend auf der Gesamtansprechrate und der Ansprechdauer bei einer begrenzten Anzahl an Tumorarten nachgewiesen. Die Wirkung kann sowohl in Abhängigkeit von der Tumorart als auch von weiteren genomischen Veränderungen quantitativ unterschiedlich sein (siehe Abschnitt 5.1).

#### Zentrales Nervensystem (ZNS)

Bei Patienten, die AUGTYRO erhielten, wurde ein breites Spektrum an Nebenwirkungen berichtet, die das zentrale Nervensystem betreffen, einschließlich Benommenheit, Ataxie und kognitiver Störungen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen über diese Risiken von AUGTYRO aufgeklärt werden, da sie ihre

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Patienten soll geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Nebenwirkungen auftreten, die das zentrale Nervensystem betreffen (siehe Abschnitt 4.7). Die Behandlung mit AUGTYRO soll unterbrochen werden und anschließend bei Besserung mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen bzw., je nach Schweregrad, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Patienten soll geraten werden, Symptome von ILD/Pneumonitis, die Kurzatmigkeit, Husten, Giemen, Brustschmerzen oder Engegefühl in der Brust und Hämoptyse umfassen können, zu berichten. Patienten sollen auf neue oder sich verschlimmernde pulmonale Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten können, überwacht werden. Die Behandlung mit AUGTYRO soll bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, unterbrochen werden und, wenn die ILD/Pneumonitis bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Knochenfrakturen

Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit AUGTYRO behandelt wurden, wurden Knochenfrakturen berichtet. Bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen in Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. Bei einigen Patienten wurden radiologische Auffälligkeiten, die möglicherweise auf eine Tumorbeteiligung hinweisen, berichtet. Die meisten Frakturen betrafen sowohl bei Erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten die unteren Extremitäten (z. B. Fibula, Tibia oder Fuß). Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Fraktur (z. B. Schmerzen, Veränderungen der Mobilität, Deformität) sollen umgehend untersucht werden.

#### Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität wurde bei Patienten berichtet, die mit AUGTYRO behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests, einschließlich ALT, AST und Bilirubin, sollen wie klinisch indiziert überwacht werden.

#### Leberfunktionsstörung

AUGTYRO wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. AUGTYRO soll bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund des potenziellen Risikos einer Überexposition und des erhöhten Risikos von unerwünschten Ereignissen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

AUGTYRO kann bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fetus schädigen (siehe Abschnitt 5.3).

Vor Einleitung der Therapie mit AUGTYRO muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Frauen im gebär-

fähigen Alter müssen während der Behandlung mit AUGTYRO und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

AUGTYRO kann die Wirksamkeit systemischer hormoneller Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabsetzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AUGTYRO und für 4 Monate nach der letzten Dosis Kondome verwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

#### Kinder und Jugendliche

Langzeitsicherheitsdaten zur Anwendung von AUGTYRO bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen nicht vor.

#### Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Inhibitor erhöht die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.5), was das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Inhibitor soll vermieden werden.

Während der Behandlung mit AUGTYRO soll der Verzehr von Grapefruit und Produkten, die Grapefruit enthalten, vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit einem starken oder moderaten CYP3A-/P-gp-Induktor verringert die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.5), was die Wirksamkeit von AUGTYRO verringern kann und vermieden werden soll.

#### Sonstige Bestandteile

AUGTYRO enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist Repotrectinib ein CYP3A4- und P-gp-Substrat.

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Repotrectinib

#### Wirkung von CYP3A4-Inhibitoren und P-gp-Inhibitoren auf Repotrectinib

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler Dosen von Itraconazol (einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) mit einer Einzeldosis von 80 mg Repotrectinib erhöhte die AUC<sub>0-∞</sub> von Repotrectinib um das 5,9-Fache und die C<sub>max</sub> um das 1,7-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit starken oder moderaten CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren (u. a. Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Verapamil, Nifedipin, Felodipin, Fluvoxamin, Grapefruit oder Bitterorangen) erhöht die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Wirkung von CYP3A4- und P-gp-Induktoren auf Repotrectinib

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler Dosen von Rifampicin (einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor) mit einer

Einzeldosis von 160 mg Repotrectinib verringerte die  $AUC_{0-\infty}$  von Repotrectinib um 92 % und die  $C_{max}$  um 79 %. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit starken oder moderaten CYP3A4- oder P-gp-Induktoren (u. a. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Apalutamid, Ritonavir) verringert die Plasmakonzentrationen von Repotrectinib und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Repotrectinib auf andere Arzneimittel

#### **Wirkung von Repotrectinib auf CYP3A4-Substrate**

Repotrectinib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von 160 mg Repotrectinib einmal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer zweimal täglichen Dosierung über 7 Tage verringerte die  $AUC_{0-\infty}$  einer oralen Einzeldosis Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) um 69 % und die  $C_{max}$  um 48 %. Aufgrund des Risikos eines therapeutischen Versagens ist Vorsicht geboten, wenn CYP3A4-Substrate (u. a. Cisaprid, Cyclosporin, Fentanyl, Tacrolimus, Alfentanil, Sirolimus, Everolimus, Lovastatin und Simvastatin) gleichzeitig mit Repotrectinib angewendet werden.

#### **Wirkung von Repotrectinib auf CYP2B6-Substrate**

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Repotrectinib ein CYP2B6-Induktor ist. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit sensitiven CYP2B6-Substraten (u. a. Bupropion, Efavirenz) kann deren Exposition verringern.

#### **Wirkung von Repotrectinib auf Substrate von PXR-regulierten Enzymen**

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Repotrectinib Pregnan-X-Rezeptor(PXR)-regulierte Enzyme induzieren kann, einschließlich CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGT. Zudem deuten *In-vitro*-Daten darauf hin, dass Repotrectinib CYP2C8, CYP2C9 und UGT1A1 hemmt. Der *In-vivo*-Nettoeffekt der Induktion und Inhibition oder seine klinische Relevanz sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit CYP2C8-, CYP2C9- oder CYP2C19-Substraten (u. a. Repaglinid, Warfarin, Tolbutamid oder Omeprazol) kann deren Exposition verändern.

#### **Wirkung von Repotrectinib auf andere Transporter-Substrate**

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Repotrectinib P-gp, das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP), das organische Anionen-transportierende Polypeptid (OATP1B1) sowie das *Multidrug and Toxin Extrusion Protein* MATE1 und MATE2-K hemmt. Die gleichzeitige Anwendung von AUGTYRO mit empfindlichen Substraten von P-gp (u. a. Dabigatranetexilat, Digoxin, Edoxaban oder Fexofenadin), BCRP (u. a. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin), OATP1B1 (u. a. Val-sartan, Statine), MATE1 oder MATE2-K (u. a. Metformin) kann deren Exposition erhöhen. Die klinische Relevanz ist unbekannt.

#### **Orale Kontrazeptiva**

Repotrectinib ist ein moderater CYP3A4-Induktor, der die Gestagen- oder Östrogenexposition so weit verringern kann, dass die Wirksamkeit von systemisch wirkenden

hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabgesetzt sein könnte. Deswegen wird Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten, zusätzlich eine Barriere-methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### **Kinder und Jugendliche**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit AUGTYRO unter ärztlicher Aufsicht einen Schwangerschaftstest durchführen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis AUGTYRO eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. AUGTYRO kann die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva, einschließlich oraler Kontrazeptiva, herabsetzen. Wird eine hormonelle Kontrazeption angewendet, sollte Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, zusätzlich eine Barriere-methode zur Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis AUGTYRO Kondome verwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von AUGTYRO bei Schwangeren vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien und seinem Wirkmechanismus kann Repotrectinib bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen. AUGTYRO soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit AUGTYRO. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Repotrectinib oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit AUGTYRO und für 10 Tage nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Repotrectinib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Repotrectinib auf die Fertilität bei Männern und Frauen sind unbekannt.

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

AUGTYRO hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind auf

potenzielle Effekte auf das zentrale Nervensystem und Sehstörungen unter der Behandlung mit AUGTYRO hinzuweisen, da diese Effekte die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Patienten soll geraten werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen waren Benommenheit (65 %), Dysgeusie (57 %), Obstipation (39 %), Parästhesie (39 %), Anämie (38 %) und Dyspnoe (31 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (6,2 %), Dyspnoe (3,5 %), Pleuraerguss (3,0 %), Fieber (1,2 %), Muskelschwäche (1,1 %), Anämie (1,1 %) und Pneumonitis (1,1 %). Bei 43 % der Patienten traten Nebenwirkungen von Grad  $\geq 3$  auf, und am häufigsten wurden Anämie (8,8 %), Dyspnoe (6,7 %), Pneumonie (5,7 %), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (3,4 %), Gewichtszunahme (3,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase (2,7 %), Pleuraerguss (2,3 %) und erniedrigte Neutrophilenzahl (2,1 %) berichtet. Zum dauerhaften Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 6,2 % der Patienten.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 und 4 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten unter Behandlung mit AUGTYRO in der TRIDENT-1-Studie an Erwachsenen (n = 565) bzw. in der CARE-Studie (n = 38), welche pädiatrische Patienten einschloss, auftraten. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Ursache, die in klinischen Studien bei Patienten mit einer medianen Expositions-dauer gegenüber AUGTYRO von 7,6 Monaten beobachtet wurden. Informationen zur klinischen Hauptstudie sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Benommenheit**

Von den 565 erwachsenen Patienten, die mindestens eine Dosis AUGTYRO in TRIDENT-1 erhalten hatten, wurde bei 65,5 % (370/565) der Patienten Benommenheit (einschließlich Schwindelgefühl, Vertigo, orthostatischer Schwindel, Schwindelgefühl bei Belastung und Lagerungsver-tigo) berichtet. Bei 3,2 % (18/565) der Patienten wurde Benommenheit von Grad 3 berichtet.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten unter Behandlung mit AUGTYRO aufgetreten sind**

		% Alle Grade	% ≥ Grad 3
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Sehr häufig	Pneumonie	10,3	5,7
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Sehr häufig	Anämie	38,1	8,8
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Häufig	Hyperurikämie <sup>a</sup>	5,0	0,7
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Sehr häufig	Benommenheit <sup>b</sup>	65,5	3,2
	Ataxie <sup>c</sup>	29,0	0,5
	Kognitive Störungen <sup>d</sup>	22,3	1,2
	Parästhesie <sup>e</sup>	39,1	0,7
	Periphere sensorische Neuropathie <sup>f</sup>	20,2	1,1
	Schlafstörungen <sup>g</sup>	17,3	0,2
	Kopfschmerzen	20,0	0,4
	Dysgeusie <sup>h</sup>	56,5	0
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sehr häufig	Sehstörungen <sup>i</sup>	14,2	0,5
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Sehr häufig	Dyspnoe	31,3	6,7
	Husten	18,9	0,2
Häufig	Pneumonitis <sup>j</sup>	3,2	0,9
	Pleuraerguss	7,1	2,3
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Sehr häufig	Übelkeit	20,7	1,2
	Erbrechen	14,5	1,1
	Obstipation	39,3	0,2
	Diarrhoe	15,0	0,9
Häufig	Bauchschmerzen	7,3	0,5
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Sehr häufig	Muskelschwäche	21,6	1,9
	Schmerzen in den Extremitäten	11,9	0,4
	Arthralgie	15,2	0,4
	Myalgie	12,2	0,5
	Rückenschmerzen	10,1	0,5
Häufig	Knochenfrakturen <sup>k</sup>	3,5	0,5
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Sehr häufig	Fieber	12,7	0,7
	Ermüdung	24,8	1,2
	Verminderter Appetit	11,3	0,4
	Peripheres Ödem	11,7	0
<b>Untersuchungen</b>			
Sehr häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	17,5	3,4
	Gewichtszunahme	14,7	3,2
	Alaninaminotransferase erhöht	22,1	1,9
	Aspartataminotransferase erhöht	20,9	2,7
Häufig	Lymphozytenzahl erniedrigt	4,6	1,6
	Leukozytenzahl erniedrigt	9,0	0,9
	Neutrophilenzahl erniedrigt	8,0	2,1
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	6,7	1,2
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8,3	1,1
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Häufig	Sturz	4,6	0,5

<sup>a</sup> Hyperurikämie (Hyperurikämie, erhöhte Harnsäure im Blut)

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7 Tage (Spanne: 1 Tag bis 2,1 Jahre). Bei 187 Patienten (50,5%) kam es in einer medianen Zeit von 40,0 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 323,6+ Wochen) zum Abklingen. Bei 11,5% (65/565) der Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich, und bei 10,3% (58/565) musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von Benommenheit unterbrochen werden.

**Ataxie**

Ataxie (einschließlich Ataxie, Gangstörungen, Gleichgewichtsstörung, zerebellärer Ataxie und Koordinationsstörung) wurde bei 29,0% (164/565) der Patienten berichtet. Ataxie von Grad 3 wurde bei 0,5% (3/565) der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 17 Tage (Spanne: 1 Tag bis 3,1 Jahre). Bei 85 Patienten (51,8%) kam es in einer medianen Zeit von 28,4 Wochen (Spanne: 0,4+ Wochen bis 257,6+ Wochen) zum Abklingen. Bei 7,6% (43/565) der Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich, und bei 5,0% (28/565) musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von Ataxie unterbrochen bzw. bei 0,2% (1/565) abgesetzt werden.

**Kognitive Störungen**

Bei 22,3% (126/565) der Patienten wurde über kognitive Störungen berichtet. Kognitive Störungen umfassten eingeschränktes Erinnerungsvermögen (12,2%), Aufmerksamkeitsstörungen (10,3%), kognitive Störung (6,2%), Verwirrheitszustand (2,1%), Delirium (1,2%), Amnesie (0,9%), Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Aphasie (jeweils 0,7%), getrübtter Bewusstseinszustand (0,5%), veränderter Bewusstseinszustand, neurologische Dekompensation (jeweils 0,4%), Bradyphrenie, Wahn, Dysgraphie, Halluzination, intellektuelle Behinderung, psychische Störung und veränderter Gemütszustand (jeweils 0,2%). Bei 1,2% (7/565) der Patienten wurde über kognitive Störungen von Grad 3 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten kognitiver Störungen betrug 37 Tage (Spanne: 1 Tag bis 2,1 Jahre). Bei 56 Patienten (44,4%) kam es in einer medianen Zeit von 69,3 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 235,7+ Wochen) zum Abklingen. Bei 1,9% (11/565) der Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich, und bei 1,6% (9/565) musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund kognitiver Nebenwirkungen unterbrochen bzw. bei 0,9% (5/565) abgesetzt werden.

Die Inzidenzen für das zentrale Nervensystem betreffende Nebenwirkungen waren bei Patienten mit oder ohne ZNS-Metastasen ähnlich.

**Knochenfrakturen**

Knochenfrakturen (einschließlich Fraktur des Fußes, Rippenfraktur, pathologischer Fraktur, Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Oberschenkelfraktur, Fibulafaktur, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Fraktur des Brustbeins, Fraktur einer oberen Extremität) wurden bei 3,5% (20/565) der Patienten berichtet. Knochenfrakturen von Grad 3 wurden bei 0,4% (2/565) der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,6 Monate (Spanne: 10 Tage bis 2,5 Jahre). Bei 10 Patienten (50,0%) kam es in einer medianen Zeit von 40 Wochen (Span-

Fortsetzung der Tabelle

- b Benommenheit (Schwindelgefühl, Vertigo, orthostatischer Schwindel, Schwindelgefühl bei Belastung, Lagerungsvertigo)
- c Ataxie (Ataxie, Gangstörung, Gleichgewichtsstörung, zerebelläre Ataxie, Koordinationsstörung, Nystagmus)
- d Kognitive Störungen (eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsstörungen, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium, Amnesie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Aphasie, veränderter Bewusstseinszustand, getrübler Bewusstseinszustand, Bradyphrenie, Wahn, Dysgraphie, Halluzination, intellektuelle Behinderung, psychische Störung, veränderter Gemütszustand, neurologische Dekompensation)
- e Parästhesie (Parästhesie, Hypoästhesie, Dysästhesie, Brennen, Anästhesie, Ameisenlaufen)
- f Periphere sensorische Neuropathie (Neuralgie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Polyneuropathie)
- g Schlafstörungen (Somnolenz, Schlaflosigkeit, Hypersomnie, Schlafapnoe-Syndrom, Schlafstörung, abnorme Träume, Narkolepsie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Schnarchen)
- h Dysgeusie (Dysgeusie, Geschmacksstörung, Ageusie, Gefühlsstörung, Allodynie, Hypogeusie, Sinnesempfindungsverlust)
- i Sehstörungen (verschommenes Sehen, Sehverschlechterung, trockenes Auge, Photophobie, Gesichtsfelddefekt, Konjunktivitis, Doppeltsehen, Augenschmerzen, Periorbitalödem, Asthenopie, Katarakt, Augenhämatom, Lichtempfindlichkeitsreaktion, verminderte Sehschärfe, Mouches volantes, Blepharospasmus, Kernstar, Farbenblindheit, Augeninfektion, Augenödem, Augenschwellung, Erkrankung des Augenlids, Augenlidverletzung, Augenlidpruritus, Glaukom, Iridozyklitis, Myopie, Nachtblindheit, ophthalmischer Herpes zoster, Augapfelödem)
- j Pneumonitis (Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung)
- k Knochenfrakturen (Fraktur des Fußes, Rippenfraktur, pathologische Fraktur, Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Oberschenkelfraktur, Fibulafaktur, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Fraktur des Brustbeins, Fraktur einer oberen Extremität)

**Tabelle 4: Nebenwirkungen, die in der CARE-Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter ≤ 18 Jahren unter Behandlung mit AUGTYRO aufgetreten sind\***

		% Alle Grade	% ≥ Grad 3
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Häufig	Pneumonie	5,3	2,6
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Sehr häufig	Anämie	50,0	15,8
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Sehr häufig	Appetitsteigerung	13,2	0
	Hyperkaliämie	10,5	0
	Hyperurikämie <sup>a</sup>	15,8	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Sehr häufig	Benommenheit	21,1	0
	Ataxie <sup>b</sup>	15,8	0
	Kognitive Störungen <sup>c</sup>	10,5	0
	Parästhesie	13,2	0
	Schlafstörungen <sup>d</sup>	18,4	2,6
	Kopfschmerzen	31,6	0
	Dysgeusie <sup>e</sup>	26,3	0
Häufig	Periphere sensorische Neuropathie <sup>f</sup>	5,3	0
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sehr häufig	Sehstörungen <sup>g</sup>	10,5	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Sehr häufig	Dyspnoe	15,8	2,6
	Husten	26,3	0
Häufig	Pleuraerguss	5,3	2,6
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Sehr häufig	Übelkeit	28,9	0
	Erbrechen	21,1	0
	Obstipation	39,5	2,6
	Diarrhoe	18,4	5,3
	Abdominalschmerz	15,8	2,6
Häufig	Orale Parästhesie	7,9	0

ne: 0,1 Wochen bis 220,9+ Wochen) zum Abklingen. Bei 0,7 % (4/565) der Patienten musste die Behandlung unterbrochen werden. Bei 0,2 % (1/565) der Patienten musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von Knochenfrakturen abgesetzt werden.

Knochenfrakturen (einschließlich Knöchelfraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur, Belastungsfraktur, Tibiafraktur und Fibulafaktur) wurden bei 18,4 % (7/38) der pädiatrischen Patienten berichtet. Knochenfrakturen von Grad 3 wurden bei 5,3 % (2/38) der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,2 Monate (Spanne: 25 Tage bis 16,9 Monate). Bei 57,1 % (4/7) der Patienten kam es innerhalb von 10 Tagen bis 6,7 Monaten zum Abklingen. Bei 10,5 % (4/38) der Patienten musste die Behandlung unterbrochen werden. Bei 2,6 % (1/38) der pädiatrischen Patienten musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von Knochenfrakturen abgesetzt werden.

**ILD/Pneumonitis**

Von den 565 Patienten, die mit AUGTYRO behandelt wurden, wurde bei 3,2 % (18/565) der Patienten über ILD/Pneumonitis berichtet; ILD/Pneumonitis von Grad 3 wurde bei 0,9 % (5/565) der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (18 Tage bis 11,7 Monate). Bei 12 Patienten (66,7 %) kam es in einer medianen Zeit von 7,4 Wochen (Spanne: 0,6 Wochen bis 67,7 Wochen) zum Abklingen. Bei 1,4 % (8/565) der Patienten war eine Behandlungsunterbrechung erforderlich; bei 0,5 % (3/565) der Patienten musste die Dosis reduziert und bei 0,9 % (5/565) der Patienten musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von ILD/Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

**Dyspnoe**

Von den 565 Patienten, die mit AUGTYRO behandelt wurden, kam es bei 31,3 % (177/565) der Patienten zu Dyspnoe. Dyspnoe von Grad 3 wurde bei 5,1 % (29/565) der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe betrug 43 Tage (Spanne: 1 Tag bis 2,1 Jahre). Bei 75 Patienten (42,4 %) kam es in einer medianen Zeit von 35,6 Wochen (Spanne: 0,1 Wochen bis 269,1+ Wochen) zum Abklingen. Bei 1,6 % (9/565) der Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich; bei 6,5 % (37/565) musste die Behandlung mit AUGTYRO unterbrochen und bei 1,1 % (6/565) der Patienten musste sie aufgrund von Dyspnoe abgesetzt werden.

**Hepatotoxizität**

Unter den 565 Patienten, die mit AUGTYRO behandelt wurden, kam es bei 22,1 % (125/565) der Patienten zu erhöhter Alanintransaminase (ALT) und bei 20,9 % (118/565) zu erhöhter Aspartataminotransferase (AST), einschließlich Ereignisse von Grad 3 erhöhter ALT bei 1,8 % (10/565) und erhöhter AST bei 2,5 % (14/565). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 19 Tage (Spanne: 1 Tag bis 2,9 Jahre). Bei 120 Patienten (78,9 %) kam es in einer medianen Zeit von 5 Wochen (0,7+ Wochen bis 92,0+ Wochen) zum Abklingen. Bei 3 % (17/565) der Patienten musste die Behandlung unterbrochen werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

		% Alle Grade	% ≥ Grad 3
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Sehr häufig	Knochenfrakturen <sup>a</sup>	18,4	5,3
	Arthralgie	10,5	0
Häufig	Myalgie	7,9	0
	Muskelschwäche	7,9	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Sehr häufig	Fieber	26,3	0
	Ermüdung	36,8	2,6
<b>Untersuchungen</b>			
Sehr häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15,8	0
	Gewichtszunahme	26,3	15,8
	Lymphozytenzahl erniedrigt	18,4	0
	Leukozytenzahl erniedrigt	23,7	0
	Neutrophilenzahl erniedrigt	21,1	2,6
	Aspartataminotransferase erhöht	23,7	2,6
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13,2	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Häufig	Sturz	7,9	0

- <sup>a</sup> Hyperurikämie (Hyperurikämie, erhöhte Harnsäure im Blut)
- <sup>b</sup> Ataxie (Gangstörung, Ataxie)
- <sup>c</sup> Kognitive Störungen (Aphasie, Verwirrheitszustand, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, getrübtter Bewusstseinszustand)
- <sup>d</sup> Schlafstörungen (Somnolenz, Schlaflosigkeit, Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom)
- <sup>e</sup> Dysgeusie (Dysgeusie, Allodynie)
- <sup>f</sup> Periphere sensorische Neuropathie (periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie)
- <sup>g</sup> Sehstörungen (verschommenes Sehen, Augenschmerzen, homonyme Hemianopsie, Photophobie, Sehverschlechterung)
- <sup>h</sup> Knochenfrakturen (Knöchelfraktur, Fraktur des Fußes, Belastungsfraktur, Fibulafaktur, Fraktur, Tibiafraktur)
- \* Häufigkeiten beinhalten Daten von zwei erwachsenen Patienten

den, und bei 1,2% (7/565) der Patienten musste die Dosis reduziert werden.

**Sehstörungen**

Unter den 565 Patienten, die AUGTYRO erhielten, kam es bei 14,2% (80/565) der Patienten zu Sehstörungen, einschließlich Sehstörungen von Grad 3 bei 0,5% (3/565). Sehstörungen umfassten verschwommenes Sehen (4,1%), Sehbehinderung (2,3%), trockenes Auge (1,6%). Bei 34 Patienten (42,5%) kam es in einem zeitlichen Bereich von 0,1 Wochen bis 226,9+ Wochen zum Abklingen. Bei 1,2% (7/565) der Patienten war eine Behandlungsunterbrechung erforderlich; bei 0,2% (1/565) der Patienten musste die Dosis reduziert und bei 0,2% (1/565) der Patienten musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von Sehstörungen dauerhaft abgesetzt werden.

**Muskelschwäche**

AUGTYRO kann muskuläre Schwäche mit oder ohne Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) verursachen. Unter den 565 Patienten, die mit AUGTYRO behandelt wurden, kam es bei 21,6% (122/565) der Patienten zu muskulärer Schwäche, mit Grad 3 bei 1,9% (11/565). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von muskulärer Schwäche betrug 39 Tage (Spanne: 1 Tag bis 3,4 Jahre). Bei 49 Patienten (40,2%) kam es in einer medianen Zeit von 86,6 Wochen (0,3 Wochen bis 236,6+ Wochen) zum Abklingen. Bei 5,5% (31/565) der Patienten war eine

Behandlungsunterbrechung erforderlich; bei 4,8% (27/565) der Patienten musste die Dosis reduziert und bei 0,9% (5/565) der Patienten musste die Behandlung mit AUGTYRO aufgrund von muskulärer Schwäche dauerhaft abgesetzt werden.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit von AUGTYRO wurde in der offenen, einarmigen, multizentrischen Multikohortenstudie CARE der Phase I/II an 38 pädiatrischen Patienten (einschließlich 22 pädiatrischer Patienten im Alter von < 12 Jahren, 14 pädiatrischer Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und 2 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren untersucht, die eine ALK-, ROS1- oder NTRK1-3-Genfusion aufwiesen. Von den 14 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren hatten 7 Patienten einen positiven NTRK-Status.

Die bei den pädiatrischen Patienten beobachteten Nebenwirkungen waren in Bezug auf Häufigkeit und Schweregrad vergleichbar mit den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen, mit Ausnahme von Knochenfrakturen, die bei pädiatrischen Patienten (18,4%) häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen (3,5%). Hinsichtlich des Spektrums der berichteten Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Erwachsenen und der pädiatrischen Population, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Die bei Erwachsenen berichteten Ereignisse können auch bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren Obstipation, Ermüdung und Kopfschmerzen. Die häufigsten Nebenwirkungen von ≥ Grad 3 bei pädiatrischen Patienten waren Gewichtszunahme, Diarrhoe und Knochenfrakturen.

**Ältere Patienten**

Von den 565 mit AUGTYRO behandelten Patienten waren 25% 65 Jahre oder älter und 6% waren 75 Jahre oder älter. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war im Allgemeinen bei Patienten im Alter von < 65 Jahren und bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren vergleichbar. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen war bei Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren (48%) und ≥ 75 Jahren (63%) höher als bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren (37%). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren waren Pneumonie, Dyspnoe und Pleuraerguss. Die Abbruchrate war bei den Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren (16%) und ≥ 75 Jahren (23%) höher als bei den Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren (9%).

**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 anzuzeigen am:

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

**4.9 Überdosierung**

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung von AUGTYRO vor. Die Symptome einer Überdosierung sind noch nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollen Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Therapie einleiten.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX28

**Wirkmechanismus**

Repotrectinib ist ein Inhibitor der proto-onkogenen Tyrosin-Proteinkinase ROS1, der Tropomyosin-Rezeptortyrosinkinasen (TRK) TRKA, TRKB, TRKC und der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) mit IC50-Werten von 0,05 bis 1,04 nM.

Fusionsproteine, die ROS1- oder TRK-Domänen enthalten, können das tumorogene Potenzial durch Hyperaktivierung der nachgelagerten Signalwege steigern, was zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt. Repo-

trectinib zeigte eine *in-vitro*- und *in-vivo*-Inhibition von Zelllinien, die die anvisierten Fusionsonkogene *ROS1*, *TRKA*, *TRKB*, *TRKC* und entsprechende Mutationen (*ROS1*<sup>G2032R</sup>, *ROS1*<sup>D2033N</sup>, *TRKA*<sup>G595R</sup>, *TRKB*<sup>G639R</sup>, *TRKC*<sup>G623R</sup>) exprimieren. Repotrectinib bindet im Inneren der ATP-Bindungstasche und umgeht die sterische Hinderung sowohl der Solvent-Front- als auch der Gatekeeper-Mutationen.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Analyse der EKG-Daten von 334 Patienten in der TRIDENT-1-Studie der Phase II, die AUGTYRO in der empfohlenen Dosis (prandialer Zustand unbekannt) erhielten, zeigte, dass die Obergrenze des 90 %-Konfidenzintervalls (KI) der Punktschätzer für die mittlere QTcF-Veränderung zum Ausgangswert (ΔQTcF) bei wenigen Zeitpunkten 10 Millisekunden (ms) überstieg, aber < 20 ms blieb.

Patienten mit erhöhtem Risiko einer QTc-Verlängerung wurden nicht in TRIDENT-1 eingeschlossen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Repotrectinib wurde in einer klinischen multizentrischen, einarmigen, offenen Multikohortenstudie der Phase I/II (TRIDENT-1) bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren mit *ROS1*- oder *NTRK1-3*-Translokationen untersucht. Die Patienten erhielten Repotrectinib in verschiedenen Dosierungen und Behandlungsschemata (156 [91 %] erhielten 160 mg Repotrectinib oral einmal täglich während der ersten 14 Behandlungstage, gefolgt von 160 mg oral zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), bewertet durch eine verblindete, unabhängige zentrale Analyse (*blinded independent central review*, BICR) nach RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1. Die sekundären Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS), bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1, und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Das intrakranielle Ansprechen gemäß modifiziertem RECIST v1.1 wurde durch BICR bewertet. Mindestens alle 8 Wochen wurden die Tumoren mittels Bildgebung beurteilt.

***ROS1*-positives NSCLC**

Die Wirksamkeit von Repotrectinib wurde in einer Subgruppe erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *ROS1*-positiven NSCLC, zusammengefasst aus Phasen I/II der TRIDENT-1-Studie, bewertet. Die Patienten mussten einen ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)-Performance-Status ≤ 1, eine mittels RECIST v1.1 messbare Erkrankung und eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 8 Monaten ab der ersten Dosis aufweisen. Die Bestimmung von *ROS1*-Fusionen in den Tumorproben erfolgte prospektiv in lokalen Laboren mittels *Next-Generation-Sequencing* (NGS), Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH). Alle mittels lokaler FISH-Testung *ROS1*-positiven

Tumoren mussten durch einen analytisch validierten NGS-Test in einem Zentrallabor bestätigt werden. *ROS1*-Fusionen wurden bei 57 % mittels NGS, bei 22 % mittels FISH und bei 21 % der Patienten mittels PCR identifiziert. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf ZNS-Läsionen untersucht.

Das mediane Alter der 121 *ROS1*-Inhibitor-naiven Patienten lag bei 57 Jahren (Spanne: 28 bis 93 Jahre); 23 % bzw. 5 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 75 Jahre oder älter. Die meisten Patienten waren weiblich (56 %), Asiaten (60 %) oder Kaukasier (30 %) und lebenslange Nichtraucher (63 %). Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (38 %) und 1 (62 %). Zu Studienbeginn hatten 92 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung, 25 % der Patienten hatten BICR-bewertete ZNS-Metastasen, 97 % der Patienten hatten ein Adenokarzinom, 26 % der Patienten hatten eine vorherige platinbasierte Chemotherapie für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten.

Das mediane Alter der 107 Patienten, die 1 vorherige Behandlung mit einem *ROS1*-TKI (Crizotinib 77 %, Entrectinib 21 % und Ceritinib 3 %), aber keine frühere platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, betrug 57 Jahre (Spanne: 33 bis 81 Jahre), 29 % bzw. 8 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 75 Jahre oder älter. Die Mehrheit der Patienten war weiblich (74 %), Asiaten (42 %) oder Kaukasier (49 %), lebenslange Nichtraucher (68 %) und hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 (34 %) und 1 (66 %) bei Studienbeginn. Zu Studienbeginn hatten 98 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung; 40 % hatten BICR-bewertete ZNS-Metastasen und 96 % hatten ein Adenokarzinom.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5

Bei TKI-naiven Patienten betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,84 Monate (Spanne: 1,5 bis 7,4) und bei TKI-vorbehandelten Patienten 1,84 Monate (Spanne: 1,6 bis 22,1).

Unter den 121 TKI-naiven Patienten wiesen 14 bei Studienbeginn messbare, durch BICR bewertete ZNS-Metastasen auf (bei 4 Patienten erfolgte eine ZNS-Intervention innerhalb von 60 Tagen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung), und bei 12 Patienten wurde ein intrakranielles Ansprechen (3 CR und 9 PR) und somit eine intrakranielle ORR von 86 % (95 %-KI: 57; 98) berichtet. Unter den 107 TKI-vorbehandelten Patienten, die zuvor keine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wiesen 23 bei Studienbeginn messbare, durch BICR bewertete ZNS-Metastasen auf (bei 7 Patienten erfolgte eine ZNS-Intervention innerhalb von 60 Tagen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung), und bei 10 Patienten wurde ein intrakranielles Ansprechen (2 CR und 8 PR) und somit eine intrakranielle ORR von 44 % (95 %-KI: 23; 66) berichtet.

35 TKI-vorbehandelte *ROS1*-Patienten mit einer Solvent-Front-Mutation wiesen eine ORR von 51,4 % (95 %-KI: 34,0; 68,6) auf.

***NTRK*-Genfusion-positive solide Tumoren**

Die Wirksamkeit von Repotrectinib wurde in einer aus Phase I/II zusammengefassten Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen (nicht für eine Operation, Strahlentherapie oder multimodale Therapie geeigneten) Tumoren oder metastasierten *NTRK*-Genfusion-positiven soliden Tumoren bewertet. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance-Status ≤ 1 und eine mittels RECIST v1.1 messbare Erkrankung sowie eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 8 Monaten ab der ersten Dosis aufweisen. Die Bestimmung der *NTRK*-Genfusionen in den Tumorproben erfolgte

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit *ROS1*-positivem NSCLC nach BICR-Bewertung**

Wirksamkeitsparameter	<i>ROS1</i> -Inhibitor-naive Patienten (N = 121)	<i>ROS1</i> -Inhibitor-vorbehandelte Patienten (N = 107)
Bestätigte Gesamtansprechrates, % (95 %-KI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Vollständiges Ansprechen N (%)	15 (12)	8 (8)
Partielles Ansprechen N (%)	78 (65)	44 (41)
Mediane Dauer des Ansprechens ( <i>median duration of response</i> , mDOR) in Monaten (95 %-KI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Spanne (Monate)	1,4+ bis 49,7+	1,8+ bis 31,4
Dauerhaftes Ansprechen über 12 Monate % (95 %-KI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Dauerhaftes Ansprechen über 18 Monate % (95 %-KI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Dauerhaftes Ansprechen über 24 Monate % (95 %-KI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

DOR-Landmark-Analysen nach Kaplan-Meier-Schätzungen. Die Mindest-Nachbeobachtungszeit betrug 7 Monate. + bedeutet anhaltendes Ansprechen. NE: nicht geschätzt (*not estimated*)

prospektiv in lokalen Laboren mittels NGS, PCR oder FISH. Die Ergebnisse aller gemäß lokaler FISH-Testung *NTRK 1-3*-Genfusion-positiv getesteten Tumoren mussten mittels eines analytisch validierten NGS-Tests von einem zentralen Labor bestätigt werden. *NTRK*-Fusionen wurden bei 96 % mittels NGS, bei 2,5 % mittels FISH und bei 1,7 % der Patienten mittels PCR identifiziert. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf ZNS-Läsionen untersucht.

Das mediane Alter der 51 TKI-naiven Patienten in Phase I/II lag bei 61 Jahren (Spanne: 25 bis 84); 41 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 12 % 75 Jahre oder älter. Die Mehrheit der Patienten war weiblich (53 %), Asiaten (51 %) oder Kaukasier (25 %). Der ECOG-Performance-Status lag zu Studienbeginn bei 0 (45 %) und 1 (55 %). Zu Studienbeginn hatten 96 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung, und 20 % der Patienten hatten BICR-bewertete ZNS-Metastasen.

Die häufigsten Tumorarten waren NSCLC (53 %), Schilddrüsenkrebs (12 %), Speicheldrüsenkarzinom (10 %) und Weichgewebssarkom (6 %).

Von den 69 in Phase I/II TKI-vorbehandelten Patienten hatten 17 % der Patienten 2 vorherige TKI-Therapien erhalten, 52 % der Patienten hatten Larotrectinib und 46 % Entrectinib erhalten. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (Spanne: 18 bis 81); 36 % bzw. 7 % waren 65 Jahre oder älter bzw. 75 Jahre oder älter. 48 % der Patienten waren weiblich, 30 % waren Asiaten und 58 % Kaukasier. Der ECOG-Performance-Status lag zu Studienbeginn bei 0 (39 %) und 1 (61 %). Zu Studienbeginn hatten 91 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung, und 23 % der Patienten hatten BICR-bewertete ZNS-Metastasen. Die häufigsten Tumorarten waren NSCLC (25 %), Speicheldrüsenkarzinom (17 %), Weichgewebssarkom (15 %) und Schilddrüsenkrebs (10 %).

ORR und DOR wurden durch BICR und nach RECIST v1.1 bewertet. Das intrakranielle Ansprechen gemäß modifiziertem RECIST v1.1 wurde durch BICR bewertet. Mindestens alle 8 Wochen wurden die Tumoren mittels Bildgebung beurteilt. Die primäre Wirksamkeitspopulation umfasste 51 TKI-Inhibitor-naive Patienten und 69 Patienten, die zuvor 1 TKI erhalten hatten. Die Wirksamkeitsergebnisse mit einer Mindest-Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6

Bei TKI-naiven Patienten betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,8 Monate (Spanne: 1,6 bis 7,3) und bei TKI-vorbehandelten Patienten 1,9 Monate (Spanne: 1,7 bis 3,7).

Bei 30 *NTRK*-TKI-vorbehandelten Patienten mit Solvent-Front-Mutation zu Studienbeginn betrug die ORR 53 % (95 %-KI: 34,3; 71,7).

ORR und DOR nach Tumorart bei erwachsenen Patienten mit *NTRK*-Genfusion-positiven soliden Tumoren sind nachstehend in Tabelle 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 auf Seite 9

**Tabelle 6: Durch BICR bewertete Gesamtwirksamkeit bei Erwachsenen mit *NTRK*-Genfusion-positiven Tumoren**

Wirksamkeitsparameter	TKI-naive Patienten (n = 51)	TKI-vorbehandelte Patienten (n = 69)
Bestätigte Gesamtansprechrate, % (95 %-KI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Vollständiges Ansprechen N (%)	8 (16)	2 (3)
Partielles Ansprechen N (%)	22 (43)	31 (45)
Mediane Dauer des Ansprechens in Monaten (95 %-KI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Spanne (Monate)	0,0+, 43,9+	1,8; 26,5+
Dauerhaftes Ansprechen nach 6 Monaten % (95 %-KI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Dauerhaftes Ansprechen nach 9 Monaten % (95 %-KI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Dauerhaftes Ansprechen nach 12 Monaten % (95 %-KI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95 %-KI basierend auf der Kaplan-Meier-Methode, mittels Greenwood-Varianz-Schätzung DOR-Landmark-Analyse nach Kaplan-Meier-Schätzungen  
Die Mindest-Nachbeobachtungszeit betrug 8 Monate.  
+ bedeutet anhaltendes Ansprechen  
NE: nicht geschätzt (*not estimated*)

**Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse bei TKI-naiven Patienten mit *NTRK*-Genfusion-positiven soliden Tumoren**

Tumorart	Patienten (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 %-KI	Spanne (Monate)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+, 31,3+
Schilddrüsenkrebs	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Speicheldrüsenkarzinom	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+, 31,4+
Weichgewebssarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Andere*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kolorektales Karzinom	2	CR, SD	NA	7,5+
Brustkrebs	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Cholangiokarzinom	1	PD	NA	NA
Peripherer Nervenscheidentumor	1	PR	NA	23,0+

\* Umfasst Oesophaguskarzinom, Prostatakarzinom und Kopf-Hals-Karzinom  
PD: Krankheitsprogression (*Progressive disease*); PR: partielles Ansprechen (*Partial response*); SD: stabile Erkrankung (*Stable disease*); NA: Nicht zutreffend (*not applicable*)  
+ bedeutet anhaltendes Ansprechen

Aufgrund der Seltenheit von *NTRK*-Genfusion-positiven Krebserkrankungen wurden Patienten mehrere Tumorarten übergreifend untersucht, mit einer begrenzten Anzahl an Patienten bei manchen Tumorarten, was zu Unsicherheiten in der ORR-Schätzung pro Tumorart führte. Die ORR in der Gesamtpopulation spiegelt möglicherweise nicht das erwartete Ansprechen bei einer bestimmten Tumorart wider.

AUGTYRO wurde in der offenen, einarmigen, multizentrischen Phase I/II Multikohortenstudie CARE an pädiatrischen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren mit *NTRK*-Genfusion bewertet. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten bewertet, die AUGTYRO oral bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität entweder mit 160 mg einmal täglich oder mit 160 mg einmal täglich über 14 Tage, gefolgt

von 160 mg zweimal täglich, oder in der der Erwachsenen-Dosis entsprechenden Dosierung erhielten.

Die Patienten mussten einen Lansky-Index (< 16 Jahre) bzw. Karnofsky-Index (≥ 16 Jahre) von mindestens 50 und eine mittels RECIST v1.1 oder *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO) messbare Erkrankung aufweisen. Patienten mit einem primären ZNS-Tumor oder ZNS-Metastasen mussten neurologisch stabil und seit mindestens 14 Tagen vor Studieneinschluss eine stabile oder abnehmende Dosis an Steroiden erhalten.

Die Bestimmung von *NTRK1-3*-Genfusionen in den Tumorproben erfolgte prospektiv in lokalen Laboren mittels NGS, PCR oder FISH. Die Ergebnisse aller gemäß lokaler FISH-Testung *NTRK*-Genfusion-positiv getesteten Tumoren mussten retrospektiv

**Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse bei TKI-vorbehandelten Patienten mit NTRK-Genfusion-positiven soliden Tumoren**

Tumorart	Patienten (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 %-KI	Spanne (Monate)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Speicheldrüsenkarzinom	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7, 26,5+
Weichgewebssarkom	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Schilddrüsenkrebs	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Andere*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+, 14,8+
Kolorektales Karzinom	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokriner Tumor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Pankreaskarzinom	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiokarzinom	2	PR, PD	NA	1,8
Peripherer Nerven-scheidentumor	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Brustkrebs	1	PR	NA	15,6+

\* Umfasst Gallenblasenkarzinom, Zervixkarzinom, gastrointestinalen Stromatumor, Mukoepidermoidkarzinom und unbekanntes primäres Karzinom  
 PD: Krankheitsprogression (*Progressive disease*); PR: partielles Ansprechen (*Partial response*); SD: stabile Erkrankung (*Stable disease*); NA: Nicht zutreffend (*not applicable*)  
 + bedeutet anhaltendes Ansprechen

mittels eines analytisch validierten NGS-Tests von einem Zentrallabor bestätigt werden.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse waren ORR durch BICR gemäß RECIST v1.1 oder RANO bewertet und sekundäre Wirksamkeitsergebnisse waren DOR und PFS durch BICR gemäß RECIST v1.1 oder RANO bewertet und OS. Mindestens alle 8 Wochen wurden die Tumoren mittels Bildgebung beurteilt.

In der CARE-Studie wurden 13 NTRK-positive pädiatrische Patienten (Altersspanne: 1 Jahr bis 15 Jahre; 5 waren 12 bis 17 Jahre alt) bewertet, die zu Studienbeginn eine BICR-bewertete, messbare Erkrankung hatten und nach Studienbeginn mindestens einmal radiologisch untersucht worden waren. Von diesen Patienten waren 5 NTRK-TKI-naiv (3 ZNS-Tumoren und 2 solide Tumoren), und 8 (3 ZNS-Tumoren und 5 solide Tumoren) hatten eine vorherige NTRK-TKI-Therapie erhalten.

Unter den 5 TKI-naiven Patienten wurde ein vollständiges Ansprechen und zweimal ein partielles Ansprechen beobachtet. Unter den 8 TKI-vorbehandelten Patienten gab es zweimal ein partielles Ansprechen.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AUGTYRO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Patienten mit NTRK-Genfusion-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden

Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Parameter von Repotrectinib wurden bei Patienten mit NTRK-Genfusion-positiven soliden Tumoren, mit ROS1-positivem NSCLC und bei gesunden Probanden charakterisiert. Die maximale Konzentration (C<sub>max</sub>) bzw. die Fläche unter der Kurve im Zeitverlauf bis unendlich (AUC<sub>0-inf</sub>) von Repotrectinib stiegen ungefähr dosisproportional (aber geringer als linear) an, mit geschätzten Anstiegen von 0,78 und 0,70 über der Einzeldosisspanne von 40 mg bis 240 mg. Die Pharmakokinetik (PK) im Steady State war aufgrund der Autoinduktion von CYP3A4 zeitabhängig. Die durchschnittliche Konzentration im Steady State (C<sub>avg</sub>) beim Dosierungsschema von 160 mg zweimal täglich ist ähnlich der C<sub>avg</sub> nach Verabreichung einer Einzeldosis von 160 mg.

Im Steady State beträgt der geschätzte geometrische Mittelwert (VK%) der C<sub>max</sub> von Repotrectinib 572 ng/ml (38,3%), die C<sub>min</sub> beträgt 158 ng/ml (57,7%) und die C<sub>avg</sub> (AUC<sub>0-12 h</sub> geteilt durch das Dosierungsintervall) beträgt 347 ng/ml (42,3%) bei 160 mg zweimal täglich.

Resorption

Nach oraler Verabreichung steigender Einzeldosen von Repotrectinib im Bereich von 40 mg bis 240 mg wurde Repotrectinib schnell resorbiert, wobei die C<sub>max</sub> unter nüchternen Bedingungen ungefähr 2 bis 3 Stunden nach der Gabe erreicht wurde. Der geometrische Mittelwert (VK%) der absoluten Bioverfügbarkeit von Repotrectinib beträgt 45,7% (19,6%).

Eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit (916 Kalorien, 56% Fett) erhöhte die AUC<sub>0-inf</sub> von Repotrectinib um 56% und die C<sub>max</sub> um 149% nach einer oralen Einzeldosis von

160 mg (verabreicht als 40-mg-Kapseln). In einer anderen Studie erhöhte eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit die AUC<sub>0-inf</sub> um 42% und die C<sub>max</sub> um 110% nach einer oralen Einzeldosis von 160 mg (verabreicht als 160-mg-Kapseln). Ähnliche Anstiege (AUC<sub>0-inf</sub> um 36% und C<sub>max</sub> um 124%) wurden bei einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit beobachtet.

Die Spitzenkonzentration von Repotrectinib wurde etwa 4 bis 6 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 40 mg bis 160 mg im nicht nüchternen Zustand (fettreiche Mahlzeit) erreicht.

Verteilung

Die Bindung von Repotrectinib an humane Plasmaproteine betrug *in vitro* 95,4%. Das Blut/Plasma-Konzentrationsverhältnis betrug *in vitro* 0,56. Nach einer oralen Einzeldosis von 160 mg Repotrectinib betrug der geometrische Mittelwert (VK%) des apparenten Verteilungsvolumens (V<sub>Z</sub>/F) bei Krebspatienten 432 l (55,9%).

Biotransformation

Repotrectinib wird hauptsächlich über CYP3A4 zu hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt, gefolgt von sekundärer Glucuronidierung. Keiner der Metaboliten überstieg 10% der gesamten zirkulierenden arzneimittelbezogenen Radioaktivität.

Elimination

Die Elimination von Repotrectinib ist aufgrund der Autoinduktion von CYP3A4 zeitabhängig.

Der geometrische Mittelwert (VK%) der apparenten oralen Clearance (CL/F) betrug bei Krebspatienten nach einer oralen Einzeldosis von 160 mg Repotrectinib 15,9 l/h (45,5%). Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse (popPK) wurde die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) einer Einzeldosis bei Krebspatienten auf 68,6 (29,6) Stunden geschätzt, und die terminale Halbwertszeit t<sub>1/2</sub> im Steady State wurde auf 44,5 (20,8) Stunden geschätzt.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 160 mg [<sup>14</sup>C] Repotrectinib wurden 4,84% (0,56% unverändert) der Radioaktivität im Urin und 88,8% (50,6% unverändert) in den Fäzes wiedergefunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In der popPK-Analyse beeinflusste leichte (eGFR-CKD-EPI 60 bis 90 ml/min, n = 139) oder mäßige Nierenfunktionsstörungen (eGFR-CKD-EPI 30 bis 60 ml/min, n = 27) die Clearance von Repotrectinib nicht. Repotrectinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In der popPK-Analyse beeinflusste eine leichte Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 x ULN oder AST > ULN, n = 59) die Clearance von Repotrectinib nicht. Die Pharmakokinetik von Repotrectinib wurde bei Patienten mit mäßiger (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 x ULN) nicht untersucht.

### Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, ethnischer Herkunft und Geschlecht

In der popPK-Analyse wurden in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter (18 Jahre bis 93 Jahre), Körpergewicht (39,5 kg bis 169 kg) und ethnischer Herkunft (Asiaten und Kaukasier) bei Erwachsenen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Repotrectinib festgestellt.

### Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren (n = 13, Alter: 13 bis 15 Jahre, Körpergewicht: 46,4 bis 76,7 kg) waren PK-Daten verfügbar. Basierend auf popPK-Simulationen wurde für Jugendliche ab 12 Jahren bei Verabreichung der Dosis für Erwachsene von 160 mg einmal täglich über 14 Tage, gefolgt von 160 mg zweimal täglich, eine ähnliche systemische Exposition wie bei Erwachsenen ermittelt.

### In-vitro-Studien

CYP-Enzyme: Repotrectinib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 und CYP2C9 und hemmt CYP3A4/5 (Gastrointestinaltrakt), CYP2C8 und CYP2C9.

Andere Stoffwechselwege: Repotrectinib hemmt UGT1A1.

Transportersysteme: Repotrectinib hemmt P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 und MATE2-K. Repotrectinib ist ein P-gp-Substrat und ein potenzielles Substrat für MATE2-K und BCRP.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Repotrectinib durchgeführt.

### Genotoxizität

*In vitro* war Repotrectinib im bakteriellen Reversion-Mutations-Test (Ames-Test) nicht mutagen.

In einem *in-vitro*-Test mit menschlichen lymphoblastoiden TK6-Zellen verursachte Repotrectinib über einen aneugenen Mechanismus die Bildung von Mikronuklei. Gleiches wurde *in vivo* bei nominalen Dosen von > 100 mg/kg im Knochenmark von Ratten beobachtet. Die Exposition von Tieren gegenüber dem No Observed Effect Level (NOEL) für Aneugenität betrug ungefähr das 3,4-Fache der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis (gemessen an der AUC).

### Reproduktionstoxizität

In einer vorläufigen embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei trächtigen Ratten bei Expositionen, die weniger als dem 2-Fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, teratogene und embryofetale Wirkungen (fetale äußere Missbildungen mit Malrotation der Hintergliedmaßen und vermindertem Fötalgewicht) sowie Wirkungen auf das Muttertier (Hautschorf und Abrasionen in zervikalen und thorakalen Regionen sowie erhöhtes Körpergewicht) beobachtet.

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien zu Repotrectinib durchgeführt. In allgemeinen Toxikologiestudien an Ratten und Affen wurden in allen getesteten Dosisstufen, was bei Ratten Expositionen bis zum 2-Fachen

bei männlichen bzw. dem 2,6-Fachen bei weiblichen Tieren und bei Affen Expositionen unterhalb der menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprach, keine Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

### Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

Nach wiederholter täglicher oraler Gabe von Repotrectinib über bis zu 3 Monate waren die wichtigsten bei Ratten beobachteten Toxizitäten, die bei Expositionen < der 3-Fachen der menschlichen Exposition auftraten, Hautschorf/Ulzerationen, ZNS-Effekte (d. h. Ataxie, Tremor), verringerte Erythrozyten-Parameter und hypozelluläres Knochenmark.

Die wichtigsten Toxizitäten, die bei Affen bei Expositionsgrenzen unterhalb der klinischen Exposition beobachtet wurden, waren Emesis, wässrige Fäzes, minimale subakute/chronische Entzündung und/oder minimale bis leichte Hyperplasie der Schleimdrüsen im Dickdarm sowie verringerte Erythrozyten-Parameter. Die Hautulzerationen wurden als Folgereaktion auf die *NTRK*-Inhibition eingestuft, was zu einem Gefühlsverlust und Körperverletzung führte.

### Toxikologiestudie bei juvenilen Ratten

Insgesamt erhielten juvenile Ratten (ab post-natalem Tag [PND] 12 bis PND 70) in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe für bis zu 58 Tage Dosen und wurden ausgewertet. An PND 13 bis PND 15 (entspricht ungefähr einem Kleinkind) wurde eine ZNS-bezogene Mortalität bei Expositionen beobachtet, die dem  $\geq 1,5$ -Fachen der Exposition für menschliche Jugendliche entsprach. Bei Expositionen in Höhe des  $\geq 0,1$ -Fachen der Exposition für menschliche Jugendliche wurde eine reduzierte Wirkung auf das Wachstum (reduziertes Körpergewicht, reduzierte Futteraufnahme und Femurlänge) beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Natriumlaurylsulfat  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (nur 160-mg-Hartkapsel)

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Brilliantblau (E 133 – nur 160-mg-Hartkapsel)

#### Drucktinte (40-mg-Hartkapsel)

Schellack (E 904)  
Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132)

#### Drucktinte (160-mg-Hartkapsel)

Schellack (E 904)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### AUGTYRO 40 mg Hartkapseln

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 2-teiligem, kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP).

Jede Flasche enthält 60 Hartkapseln in einem Umkarton.

Jede Flasche enthält 120 Hartkapseln in einem Umkarton.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

### AUGTYRO 160 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/Polychlorotrifluorethylen mit Durchdrückdeckfolie aus Aluminium.

Packungen mit 20 bzw. 60 Hartkapseln mit 10 Hartkapseln in Blisterkarten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

### Augtyro 40 mg Hartkapseln

EU/1/24/1883/001 (60 Kapseln)  
EU/1/24/1883/002 (120 Kapseln)

### Augtyro 160 mg Hartkapseln

EU/1/24/1883/003 (20 Kapseln)  
EU/1/24/1883/004 (60 Kapseln)

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13. Januar 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Arnulfstraße 29  
80636 München

Medizinische Information  
Telefon: 0800 0752002  
E-Mail: [medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)  
[www.bmsmedinfo.de](http://www.bmsmedinfo.de)

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

