

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler
AUGTYRO 160 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 40 mg repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 160 mg repotrectinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård (kapsel)

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler

Str. 0 (21,7 mm lang), hård gelatinekapsel med hvid, uigennemsigtig underdel og overdel og "REP 40" trykt med blå blæk på overdelen.

AUGTYRO 160 mg hårde kapsler

Str. 0 (21,7 mm lang), hård gelatinekapsel med blå, uigennemsigtig underdel og overdel og "REP 160" trykt med hvidt blæk på overdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

AUGTYRO som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med *ROS1*-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

AUGTYRO som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover med fremskredne solide tumorer, der udtrykker en *NTRK*-genfusion, og som

- tidligere har modtaget en *NTRK*-hæmmer eller
- ikke tidligere har modtaget en *NTRK*-hæmmer og for hvem behandlingsmuligheder, der ikke retter sig mod *NTRK*, giver begrænset klinisk fordel eller er blevet prøvet (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med AUGTYRO skal indledes og overvåges af læger med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

ROS1-test

Udvælgelse af patienter til behandling med repotrectinib baseret på *ROS1*-positiv status ved NSCLC skal ske på baggrund af en CE-mærket IVD med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis en CE-mærket IVD ikke er tilgængelig, skal der anvendes en alternativ valideret test (se pkt. 4.1 og 5.1).

NTRK-test

Udvælgelse af patienter til behandling med repotrectinib baseret på *NTRK*-positiv status ved solide tumorer skal ske på baggrund af en CE-mærket IVD med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis en CE-mærket IVD ikke er tilgængelig, skal der anvendes en alternativ valideret test (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

ROS1-positiv ikke-småcellet lungecancer

Den anbefalede dosis til voksne er 160 mg repotrectinib én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af 160 mg repotrectinib to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Den anbefalede dosis til voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover er 160 mg repotrectinib én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af 160 mg repotrectinib to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis eller kaster op efter at have taget en dosis, skal efterfølgende doser genoptages som ordineret. Der må ikke tages to doser samtidigt.

Dosisjusteringer ved bivirkninger

De anbefalede dosisreduktioner ved bivirkninger er anført i tabel 1:

Tabel 1: Anbefalede dosisreduktioner ved bivirkninger

Ordineret dosis	Dosisreduktion	
	Første forekomst	Anden forekomst
160 mg én gang dagligt	120 mg én gang dagligt	80 mg én gang dagligt
160 mg to gange dagligt	120 mg to gange dagligt	80 mg to gange dagligt

Anbefalede dosisjusteringer ved specifikke bivirkninger er anført i tabel 2 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer ved specifikke bivirkninger

Bivirkninger	Sværhedsgrad*	Dosisjustering
Virkninger i centralnervesystemet	Intolerabel grad 2	- Afbryd indtil mindre end eller lig med grad 1 eller <i>baseline</i>. - Genoptag med samme eller nedsat dosis efter klinisk vurdering.
	Grad 3	- Afbryd indtil mindre end eller lig med grad 1 eller <i>baseline</i>. - Genoptag med nedsat dosis.
	Grad 4	Seponer permanent.
Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Uanset grad	- Afbryd ved formodning om ILD/pneumonitis. - Seponer permanent, hvis ILD/pneumonitis bekræftes.

Bivirkninger	Sværhedsgrad*	Dosisjustering
Andre klinisk relevante bivirkninger	Intolerabel grad 2	- Afbryd indtil mindre end eller lig med grad 1 eller <i>baseline</i>. - Genoptag med samme eller nedsat dosis, hvis der er resolution inden for 4 uger.
	Grad 3 eller 4	- Afbryd indtil bivirkningen fortager sig eller bedres til resolution eller grad 1 eller <i>baseline</i>. - Genoptag med samme eller nedsat dosis, hvis der er resolution inden for 4 uger. - Sponer permanent, hvis bivirkningen ikke fortager sig inden for 4 uger. - Sponer permanent ved recidiverende grad 4-hændelser.

*Sværhedsgraderne er fastsat i henhold til NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. AUGTYRO er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,0$ til $1,5$ gange ULN eller ASAT $> ULN$). AUGTYRO er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat (total bilirubin $> 1,5$ til 3 gange ULN) eller svært (total bilirubin > 3 gange ULN) nedsat leverfunktion, og AUGTYRO bør ikke anvendes hos patienter med moderat/svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

AUGTYROs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 18 år med *ROS1*-positiv NSCLC er ikke klarlagt.

AUGTYROs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 12 år med *NTRK*-positive solide tumorer er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

AUGTYRO er til oral anvendelse. Kapslerne skal sluges hele på samme tidspunkt hver dag. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges, og indholdet af kapslen må ikke opløses.

AUGTYRO kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2), men må ikke indtages sammen med grapefrugt, grapefrugtjuice eller pomerans (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning på tværs af tumortyper

Fordelen ved AUGTYRO er blevet fastlagt i enkeltarmede studier med deltagelse af voksne patienter (N = 88), som havde tumorer, der udviste *NTRK*-genfusioner. Der er påvist gunstige virkninger af AUGTYRO baseret på den samlede responsrate og responsvarighed i et begrænset antal tumortyper. Virkningen kan kvantitativt være anderledes afhængigt af tumortype samt samtidige genomiske ændringer (se pkt. 5.1).

Centralnervesystemet (CNS)

Der er indberettet et bredt spektrum af CNS-bivirkninger hos patienter, der får AUGTYRO, herunder svimmelhed, ataksi og kognitive forstyrrelser (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om disse risici ved AUGTYRO, da risiciene kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de får CNS-bivirkninger (se pkt. 4.7). Behandlingen med AUGTYRO skal afbrydes og derefter genoptages med den samme eller nedsat dosis efter bedring eller permanent seponeres, baseret på sværhedsgraden (se pkt. 4.2).

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Patienterne skal informeres om, at de skal indberette symptomer på ILD/pneumonitis, som kan omfatte kortåndethed, hoste, hvæsende vejrtrækning, brystmerter eller trykken for brystet samt hæmoptyse. Patienterne skal overvåges for forekomst af nye eller forværring af eksisterende lungesymptomer, som kan være tegn på ILD/pneumonitis. AUGTYRO skal straks afbrydes hos patienter ved formodning om ILD/pneumonitis, og permanent seponeres, hvis ILD/pneumonitis bekræftes (se pkt. 4.2).

Knoglefrakturer

Der er indberettet knoglefrakturer hos voksne og pædiatriske patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, på tværs af kliniske studier. Hos voksne og pædiatriske patienter opstod nogle frakturer i forbindelse med et fald eller andet traume på det berørte område. Der blev hos nogle patienter indberettet radiologiske abnormaliteter, som kan være tegn på tumorinvolvering. Hos både voksne og pædiatriske patienter var de fleste af frakturerne i underekstremiteter (f.eks. fibula, tibia eller fod). Patienter med tegn eller symptomer på fraktur (f.eks. smerter, ændringer i mobilitet, deformitet) skal straks evalueres.

Hepatotoksicitet

Der er indberettet lægemiddelinduceret hepatotoksicitet hos patienter, der blev behandlet med AUGTYRO (se pkt. 4.8). Leverfunktionstest, herunder ALAT, ASAT og bilirubin, skal monitoreres, når det er klinisk indiceret.

Nedsat leverfunktion

AUGTYRO er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. AUGTYRO bør ikke anvendes hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion på grund af den potentielle risiko for overeksponering og den øgede risiko for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kontraception til kvinder og mænd

AUGTYRO kan forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest under tilsyn af en sundhedsperson forud for initiering af behandling med AUGTYRO. Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception under behandling med AUGTYRO og i 2 måneder efter den sidste dosis. AUGTYRO kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonel kontraception, herunder oral kontraception (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende kondom, mens de er i behandling med AUGTYRO og i 4 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

Pædiatrisk population

Der foreligger ikke langtidssikkerhedsdata for anvendelse af AUGTYRO til pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover.

Lægemeddelinteraktioner

Samtidig administration af AUGTYRO og en potent eller moderat CYP3A/P-gp-hæmmer øger plasmakoncentrationerne af repotrectinib (se pkt. 4.5), hvilket kan øge risikoen for bivirkninger. Samtidig administration af AUGTYRO og potente eller moderate CYP3A/P-gp-hæmmere bør undgås.

Indtag af grapefrugt og grapefrugtprodukter bør undgås under behandling med AUGTYRO.

Samtidig administration af AUGTYRO og en potent eller moderat CYP3A/P-gp-induktor nedsætter plasmakoncentrationerne af repotrectinib (se pkt. 4.5), hvilket kan nedsætte virkningen af AUGTYRO, og bør undgås.

Hjælpemidler

AUGTYRO indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Baseret på *in vitro*-data er repotrectinib et substrat for CYP3A4 og P-gp.

Andre lægemidlers virkning på repotrectinib

CYP3A4- og P-gp-hæmmers virkning på repotrectinib

Samtidig administration af flere orale doser af itraconazol (en potent CYP3A4- og P-gp-hæmmer) og en enkelt 80 mg-dosis repotrectinib forhøjede AUC_{0-inf} for repotrectinib 5,9 gange og C_{max} 1,7 gange. Samtidig administration af AUGTYRO og potente eller moderate CYP3A4- eller P-gp-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, grapefrugt eller pomerans) øger plasmakoncentrationerne af repotrectinib og bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

CYP3A4- og P-gp-induktors virkning på repotrectinib

Samtidig administration af flere orale doser af rifampicin (en potent CYP3A4- og P-gp-induktor) og en enkelt 160 mg-dosis repotrectinib nedsatte AUC_{0-inf} for repotrectinib med 92 % og C_{max} med 79 %. Samtidig administration af AUGTYRO og potente eller moderate CYP3A4- eller P-gp-induktorer (herunder, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*), apalutamid, ritonavir) nedsætter plasmakoncentrationerne af repotrectinib og bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

Repotrectinibs virkning på andre lægemidler

Repotrectinibs virkning på CYP3A4-substrater

Repotrectinib er en moderat CYP3A4-induktor. Samtidig administration af 160 mg repotrectinib én gang dagligt i 14 dage efterfulgt af doser to gange dagligt i 7 dage nedsatte AUC_{0-inf} med 69 % og C_{max} med 48 % for en enkelt oral dosis midazolam (et CYP3A4-substrat). Der bør udvises forsigtighed, når CYP3A4-substrater (herunder, men ikke begrænset til, cisaprid, ciclosporin, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin og simvastatin) administreres samtidigt med repotrectinib, på grund af risikoen for behandlingssvigt.

Repotrectinibs virkning på CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer, at repotrectinib inducerer CYP2B6. Samtidig administration af AUGTYRO og følsomme substrater for CYP2B6-substrater (herunder, men ikke begrænset til, bupropion og efavirenz) kan nedsætte eksponeringen for dem.

Repotrectinibs virkning på substrater for PXR-regulerede enzymer

In vitro-studier indikerer, at repotrectinib kan inducere pregnan X-receptor (PXR) regulerende enzymer, herunder CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT. *In vitro*-data indikerer også, at repotrectinib hæmmer CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1. Nettovirkningen *in vivo* af induktion og hæmning eller dennes kliniske relevans kendes ikke. Samtidig administration af AUGTYRO og CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrater (herunder, men ikke begrænset til, repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan ændre eksponeringen for dem.

Repotrectinibs virkning på andre transportersubstrater

In vitro-data indikerer, at repotrectinib hæmmer P-gp, brystcancerresistent protein (BCRP), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP1B1), multdrug- og toksin-ekstrusionsprotein (MATE1) og MATE2-K. Samtidig administration af AUGTYRO og følsomme substrater for P-gp (herunder, men ikke begrænset til, dabigatranetexilat, digoxin, edoxaban eller fexofenadin), BCRP (herunder, men ikke begrænset til, methotrexat, rosuvastatin eller sulfasalazin), OATP1B1 (herunder, men ikke begrænset til, valsartan eller statiner), MATE1 eller MATE2-K (herunder, men ikke begrænset til, metformin) kan øge eksponeringen for dem. Den kliniske relevans er ukendt.

Oral kontrception

Repotrectinib er en moderat CYP3A4-induktor, hvilket kan nedsætte eksponeringen for progesteron eller østrogen i et sådant omfang, at det ville kunne reducere virkningen af systemisk virkende hormonel kontrception, herunder oral kontrception. Kvinder, der bruger systemisk virkende hormonel kontrception, rådes derfor til at anvende en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrception til mænd og kvinder

Kvindelige patienter i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest under tilsyn af en sundhedsperson forud for initiering af behandling med AUGTYRO.

Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende meget sikker kontrception under behandling med AUGTYRO og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis. AUGTYRO kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonel kontrception, herunder oral kontrception. Kvinder i den fertile alder, som anvender hormonel kontrception, skal informeres om også at anvende en barrieremetode som kontrception (se pkt. 4.5).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende kondom, mens de er i behandling og i 4 måneder efter den sidste dosis AUGTYRO.

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af AUGTYRO til gravide kvinder. På baggrund af dyrestudier og repotrectinibs virkningsmekanisme kan repotrectinib forårsage fosterskade, når det administreres til gravide kvinder. AUGTYRO bør ikke anvendes, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med AUGTYRO. Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om repotrectinib eller dets metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med AUGTYRO og i 10 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med repotrectinib (se pkt. 5.3). Repotrectinibs virkning på mandlig og kvindelig fertilitet er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

AUGTYRO påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om potentielle CNS-virkninger og synsforstyrrelser forårsaget af AUGTYRO, da disse virkninger kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever CNS-bivirkninger og synsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos voksne var svimmelhed (65 %), dysgeusi (57 %), obstipation (39 %), paræstesi (39 %), anæmi (38 %) og dyspnø (31 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger var pneumoni (6,2 %), dyspnø (3,5 %), pleuraeffusion (3,0 %), pyreksi (1,2 %), muskelsvaghed (1,1 %), anæmi (1,1 %) og pneumonitis (1,1 %). Bivirkninger af grad ≥ 3 forekom hos 43 % af patienterne, og anæmi (8,8 %), dyspnø (6,7 %), pneumoni (5,7 %), forhøjet kreatinfosfokinase i blodet (3,4 %), vægtøgning (3,2 %), forhøjet aspartataminotransferase (2,7 %), pleuraeffusion (2,3 %) og nedsat neutrofil (2,1 %) blev hyppigst indberettet. Permanent seponering på grund af en bivirkning forekom hos 6,2 % af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 og 4 sammenfatter de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som blev behandlet med AUGTYRO i henholdsvis TRIDENT-1-studiet med voksne (n = 565) og CARE-studiet (n = 38), der inkluderede pædiatriske patienter. Disse bivirkninger er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Medmindre andet er anført, er hyppighederne af bivirkningerne baseret på hyppigheder af alle tilfælde af bivirkninger hos patienter, der har været eksponeret for AUGTYRO med en median varighed på 7,6 måneder i et klinisk studie. Se pkt. 5.1 for oplysninger om det primære kliniske studie.

Tabel 3: Bivirkninger, der er forekommet hos voksne patienter, som blev behandlet med AUGTYRO

		% Alle grader	% ≥ grad 3
Infektioner og parasitære sygdomme			
Meget almindelig	pneumoni	10,3	5,7
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	anæmi	38,1	8,8
Metabolisme og ernæring			
Almindelig	hyperurikæmi ^a	5,0	0,7
Nervesystemet			
Meget almindelig	svimmelhed ^b	65,5	3,2
	ataksi ^c	29,0	0,5
	kognitive forstyrrelser ^d	22,3	1,2
	paræstesi ^e	39,1	0,7
	perifer sensorisk neuropati ^f	20,2	1,1
	søvnforstyrrelser ^g	17,3	0,2
	hovedpine	20,0	0,4
	dysgeusi ^h	56,5	0
Øjne			
Meget almindelig	synsforstyrrelser ⁱ	14,2	0,5
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	dyspnø	31,3	6,7
	hoste	18,9	0,2
Almindelig	pneumonitis ^j	3,2	0,9
	pleuraeffusion	7,1	2,3
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	kvalme	20,7	1,2
	opkastning	14,5	1,1
	obstipation	39,3	0,2
	diarré	15,0	0,9
Almindelig	abdominalsmarter	7,3	0,5
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	muskelsvaghed	21,6	1,9
	ekstremitetssmerter	11,9	0,4
	artralgi	15,2	0,4
	myalgi	12,2	0,5
	rygsmerter	10,1	0,5
Almindelig	knoglefrakturer ^k	3,5	0,5

		% Alle grader	% ≥ grad 3
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	pyreksi	12,7	0,7
	træthed	24,8	1,2
	nedsat appetit	11,3	0,4
	perifert ødem	11,7	0
Undersøgelser			
Meget almindelig	forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	17,5	3,4
	vægtøgning	14,7	3,2
	forhøjet alaninaminotransferase	22,1	1,9
	forhøjet aspartataminotransferase	20,9	2,7
Almindelig	nedsat lymfocytaltal	4,6	1,6
	nedsat leukocytaltal	9,0	0,9
	nedsat neutrofilaltal	8,0	2,1
	forhøjet gammaglutamyltransferase	6,7	1,2
	forhøjet basisk fosfatase i blodet	8,3	1,1
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Almindelig	fald	4,6	0,5

^a Hyperurikæmi (hyperurikæmi, forhøjet urinsyre i blodet)

^b Svimmelhed (svimmelhed, vertigo, postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet, positionsvertigo)

^c Ataksi (ataksi, gangforstyrrelser, balanceforstyrrelse, cerebellær ataksi, abnorm koordinationsevne, nystagmus)

^d Kognitive forstyrrelser (svækket hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelse, kognitiv forstyrrelse, konfusionstilstand, delirium, amnesi, ADHD, afasi, ændret bevidsthedstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, bradyfreni, vrangforestillinger, dysgrafi, hallucination, intellektuel funktionsnedsættelse, mental forstyrrelse, ændringer i mental status, neurologisk dekomensation)

^e Paræstesi (paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi, brændende følelse, anæstesi, kriblende følelse)

^f Perifer sensorisk neuropati (neuralgi, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, polyneuropati)

^g Søvnforstyrrelser (somnia, insomni, hypersomnia, søvnapnøsyndrom, søvnforstyrrelse, unormale drømme, narkolepsi, obstruktiv søvnapnøsyndrom, snorken)

^h Dysgeusi (dysgeusi, smagsforstyrrelse, ageusi, sensorisk forstyrrelse, allodyn, hypogeusi, sansetab)

ⁱ Synsforstyrrelser (sløret syn, nedsat syn, tørre øjne, fotofobi, synsfeltdefekt, konjunktivitis, diplopi, øjensmerter, periorbitalt ødem, astenopi, katarakt, hæmatom i øjet, fotosensitivitetsreaktion, nedsat synsskarphed, fluer for øjnene, blefarospasme, nukleær katarakt, farveblindhed, øjeninfektion, ødem i øjet, hævelse i øjet, øjenlågssygdom, skade på øjenlåget, pruritus på øjenlåget, glaukom, iridocyclitis, myopi, natteblindhed, herpes zoster ophthalmicus, orbitalt ødem)

^j Pneumonitis (pneumonitis, interstitiel lungesygdom)

^k Knoglefrakturer (fodfraktur, ribbensfraktur, patologisk fraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, femurfraktur, fibulafraktur, spinal kompressionsfraktur, sternumfraktur, fraktur i overekstremitet)

Tabel 4: Bivirkninger, der er forekommet hos pædiatriske patienter ≤ 18 år, som blev behandlet med AUGTYRO i CARE-studiet*

		% Alle grader	% ≥ grad 3
Infektioner og parasitære sygdomme			
Almindelig	pneumoni	5,3	2,6
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	anæmi	50,0	15,8

		% Alle grader	% ≥ grad 3
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	øget appetit	13,2	0
	hyperkaliæmi	10,5	0
Almindelig	hyperurikæmi ^a	15,8	0
Nervesystemet			
Meget almindelig	svimmelhed	21,1	0
	ataksi ^b	15,8	0
	kognitive forstyrrelser ^c	10,5	0
	paræstesi	13,2	0
	søvnforstyrrelser ^d	18,4	2,6
	hovedpine	31,6	0
	dysgeusi ^e	26,3	0
Almindelig	perifer sensorisk neuropati ^f	5,3	0
Øjne			
Meget almindelig	synsforstyrrelser ^g	10,5	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	dyspnø	15,8	2,6
	hoste	26,3	0
Almindelig	pleuraeffusion	5,3	2,6
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	kvalme	28,9	0
	opkastning	21,1	0
	obstipation	39,5	2,6
	diarré	18,4	5,3
	abdominalsmerter	15,8	2,6
Almindelig	oral paræstesi	7,9	0
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	knoglefrakturer ^h	18,4	5,3
	artralgi	10,5	0
Almindelig	myalgi	7,9	0
	muskelsvaghed	7,9	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	pyreksi	26,3	0
	træthed	36,8	2,6
Undersøgelser			
Meget almindelig	forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	15,8	0
	vægtøgning	26,3	15,8
	nedsat lymfocytaltal	18,4	0
	nedsat leukocytaltal	23,7	0
	nedsat neutrofiltal	21,1	2,6
	forhøjet aspartataminotransferase	23,7	2,6
	forhøjet basisk fosfatase i blodet	13,2	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Almindelig	fald	7,9	0

^a Hyperurikæmi (hyperurikæmi, forhøjet urinsyre i blodet)

^b Ataksi (gangforstyrrelse, ataksi)

^c Kognitive forstyrrelser (afasi, konfusionstilstand, svækket hukommelse, ADHD, nedsat bevidsthedsniveau)

^d Søvnforstyrrelser (somnolens, insomni, obstruktivt søvnapnøsyndrom)

^e Dysgeusi (dysgeusi, allodyni)

^f Perifer sensorisk neuropati (perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati)

^g Synsforstyrrelser (sløret syn, øjensmerter, homonym hemianopsi, fotofobi, nedsat syn)

^h Knoglefrakturer (ankelfraktur, fodfraktur, stressfraktur, fibulafraktur, fraktur, tibiafraktur)

* Hyppigheder omfatter data fra to voksne patienter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Svimmelhed

Blandt de 565 voksne patienter, som fik mindst én dosis AUGTYRO i TRIDENT-1, blev svimmelhed (herunder svimmelhed, vertigo, postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet og positionsvertigo) indberettet hos 65,5 % (370/565) af patienterne, og svimmelhed af grad 3 blev indberettet hos 3,2 % (18/565) af patienterne.

Mediantiden til debut var 7 dage (interval: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningen forsvandt hos 187 patienter (50,5 %), med en mediantid til resolution på 40,0 uger (interval: 0,1 uge til 323,6+ uger).

Dosisreduktion var påkrævet hos 11,5 % (65/565) af patienterne, og hos 10,3 % (58/565) var dosisafbrydelse af AUGTYRO påkrævet på grund af svimmelhed.

Ataksi

Ataksi (herunder ataksi, gangforstyrrelser, balanceforstyrrelse, cerebellær ataksi og abnorm koordinationsevne) blev indberettet hos 29,0 % (164/565) af patienterne, og ataksi af grad 3 blev indberettet hos 0,5 % (3/565) af patienterne. Mediantiden til debut var 17 dage (interval: 1 dag til 3,1 år). Bivirkningen forsvandt hos 85 patienter (51,8 %), med en mediantid til resolution på 28,4 uger (interval: 0,4 uge til 257,6+ uger). Dosisreduktion var påkrævet hos 7,6 % (43/565) af patienterne, hos 5,0 % (28/565) var dosisafbrydelse påkrævet, og hos 0,2 % (1/565) blev AUGTYRO seponeret på grund af ataksi.

Kognitive forstyrrelser

Kognitive forstyrrelser blev indberettet hos 22,3 % (126/565) af patienterne. Kognitive forstyrrelser omfattede svækket hukommelse (12,2 %), opmærksomhedsforstyrrelse (10,3 %), kognitiv forstyrrelse (6,2 %), konfusionstilstand (2,1 %), delirium (1,2 %), amnesi (0,9 %), ADHD, afasi (0,7 % hver), nedsat bevidsthedsniveau (0,5 %), ændret bevidsthedstilstand, neurologisk dekomensation (0,4 % hver), bradyfreni, vrangforestillinger, dysgrafi, hallucinationer, intellektuel funktionsnedsættelse, mental forstyrrelse og ændring i mental status (0,2 % hver), og der blev indberettet kognitive forstyrrelser af grad 3 hos 1,2 % (7/565) af patienterne. Mediantiden til debut af kognitive forstyrrelser var 37 dage (interval: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningen forsvandt hos 56 patienter (44,4 %), med en mediantid til resolution på 69,3 uger (interval: 0,1 uge til 235,7+ uger). Dosisreduktion var påkrævet hos 1,9 % (11/565) af patienterne, hos 1,6 % (9/565) var dosisafbrydelse påkrævet, og hos 0,9 % (5/565) af patienterne blev AUGTYRO seponeret på grund af kognitive bivirkninger.

Forekomsten af indberettede CNS-bivirkninger var sammenlignelig hos patienter med eller uden CNS-metastaser.

Knoglefrakturer

Knoglefrakturer (herunder fodfraktur, ribbensfraktur, patologisk fraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, femurfraktur, fibulafraktur, spinal kompressionsfraktur, sternumfraktur, fraktur i overekstremitet) blev indberettet hos 3,5 % (20/565) af patienterne, og knoglefrakturer af grad 3 blev indberettet hos 0,4 % (2/565) af patienterne. Mediantiden til debut var 5,6 måneder (interval: 10 dage til 2,5 år). Bivirkningen forsvandt hos 10 patienter (50,0 %), med en mediantid til resolution på 40 uger (interval: 0,1 uge til 220,9+ uger). Dosisafbrydelse var påkrævet hos 0,7 % (4/565) af patienterne. Seponering af AUGTYRO var påkrævet hos 0,2 % (1/565) af patienterne på grund af knoglefrakturer.

Knoglefrakturer (herunder ankelfraktur, fodfraktur, fraktur, stressfraktur, tibiafraktur og fibulafraktur) blev indberettet hos 18,4 % (7/38) af de pædiatriske patienter, og knoglefrakturer af grad 3 blev indberettet hos 5,3 % (2/38) af de pædiatriske patienter. Mediantiden til debut var 4,2 måneder (interval: 25 dage til 16,9 måneder). Bivirkningen forsvandt hos 57,1 % (4/7) af patienterne, med en tid til helbredelse på 10 dage-6,7 måneder. Dosisafbrydelse var påkrævet hos 10,5 % (4/38) af

patienterne. Seponering af AUGTYRO var påkrævet hos 2,6 % (1/38) af de pædiatriske patienter på grund af knoglefrakturer.

ILD/pneumonitis

Blandt de 565 patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, blev ILD/pneumonitis indberettet hos 3,2 % (18/565) af patienterne, og ILD/pneumonitis af grad 3 blev indberettet hos 0,9 % (5/565) af patienterne. Mediantiden til debut var 56 dage (18 dage til 11,7 måneder). Bivirkningen forsvandt hos 12 patienter (66,7 %), med en mediantid til resolution på 7,4 uger (interval: 0,6 uge til 67,7+ uger). Dosisafbrydelse var påkrævet hos 1,4 % (8/565) af patienterne, hos 0,5 % (3/565) var dosisreduktion påkrævet, og hos 0,9 % (5/565) af patienterne blev AUGTYRO permanent seponeret på grund af ILD/pneumonitis.

Dyspnø

Blandt de 565 patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, forekom dyspnø hos 31,3 % (177/565) af patienterne, af grad 3 hos 5,1 % (29/565). Mediantiden til debut af dyspnø var 43 dage (interval: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningen forsvandt hos 75 patienter (42,4 %), med en mediantid til resolution på 35,6 uger (interval: 0,1 uge til 269,1+ uger). Dosisreduktion var påkrævet hos 1,6 % (9/565) af patienterne, hos 6,5 % (37/565) var dosisafbrydelse påkrævet, og hos 1,1 % (6/565) af patienterne blev AUGTYRO seponeret på grund af dyspnø.

Hepatotoksicitet

Blandt de 565 patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, forekom forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) hos 22,1 % (125/565) af patienterne, og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) forekom hos 20,9 % (118/565), herunder forhøjet ALAT af grad 3 hos 1,8 % (10/565) og forhøjet ASAT hos 2,5 % (14/565). Mediantiden til debut var 19 dage (interval: 1 dag til 2,9 år). Bivirkningen forsvandt hos 120 patienter (78,9 %), med en mediantid til helbredelse på 5 uger (0,7+ uge til 92,0+ uger). Dosisafbrydelse var påkrævet hos 3 % (17/565) af patienterne, og dosisreduktion var påkrævet hos 1,2 % (7/565) af patienterne.

Synsforstyrrelse

Blandt de 565 patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, forekom synsforstyrrelser hos 14,2 % (80/565) af patienterne, herunder synsforstyrrelse af grad 3 hos 0,5 % (3/565). Synsforstyrrelser omfattede sløret syn (4,1 %), nedsat syn (2,3 %), tørre øjne (1,6 %). Bivirkningen forsvandt hos 34 patienter (42,5 %), med et interval for tid til resolution på 0,1 uge til 226,9+ uger. Dosisafbrydelse var påkrævet hos 1,2 % (7/565) af patienterne, hos 0,2 % (1/565) var dosisreduktion påkrævet, og hos 0,2 % (1/565) af patienterne blev AUGTYRO permanent seponeret på grund af synsforstyrrelser.

Muskelsvaghed

AUGTYRO kan forårsage muskelsvaghed med eller uden en stigning i kreatinfosfokinase (CPK). Blandt de 565 patienter, der blev behandlet med AUGTYRO, forekom muskelsvaghed hos 21,6 % (122/565) af patienterne, af grad 3 hos 1,9 % (11/565). Mediantiden til debut af muskelsvaghed var 39 dage (interval: 1 dag til 3,4 år). Bivirkningen forsvandt hos 49 patienter (40,2 %), med en mediantid til resolution på 86,6 uger (0,3 uge til 236,6+ uger). Dosisafbrydelse var påkrævet hos 5,5 % (31/565) af patienterne, hos 4,8 % (27/565) var dosisnedsættelse påkrævet, og hos 0,9 % (5/565) af patienterne blev AUGTYRO permanent seponeret på grund af muskelsvaghed.

Pædiatrisk population

AUGTYROs sikkerhed blev evalueret hos 38 pædiatriske patienter (herunder 22 pædiatriske patienter i alderen < 12 år, 14 pædiatriske patienter i alderen 12-17 år og 2 patienter i alderen ≥ 18 år) med fremskredne eller metastatiske tumorer, der indeholdt *ALK*-, *ROS1*- eller *NTRK1-3*-genfusioner i det åbne, enkeltarmede fase I/II-multicenterstudie med flere kohorter, CARE. Af de 14 patienter i alderen mellem 12 og 17 år var 7 patienter *NTRK*-positive.

De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter var sammenlignelige i hyppighed og intensitet med dem, der blev observeret hos voksne, med undtagelse af knoglefrakturer, som blev observeret med en øget hyppighed hos pædiatriske patienter (18,4 %) sammenlignet med voksne (3,5 %). Der var

ingen tydelige forskelle i spektret af indberettede bivirkninger hos voksne og den pædiatriske population, og der blev ikke observeret nogen nye eller uventede bivirkninger. De rapporterede hændelser i den voksne population kan også ses hos børn og unge. De hyppigste bivirkninger hos pædiatriske patienter var obstipation, træthed og hovedpine. De hyppigste bivirkninger af grad ≥ 3 hos pædiatriske patienter var vægtøgning, diarré og knoglefrakturer.

Ældre

Af de 565 patienter, som fik AUGTYRO, var 25 % 65 år eller derover, og 6 % var 75 år eller derover. Hyppigheden af bivirkninger var generelt sammenlignelig hos patienter i alderen < 65 år og patienter i alderen ≥ 65 år. Hyppighederne af alvorlige bivirkninger var højere hos patienter i alderen 65-75 år (48 %) og ≥ 75 år (63 %) sammenlignet med patienter i alderen 18-65 år (37 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger hos patienter i alderen ≥ 65 år var pneumoni, dyspnø og pleuraeffusion. Seponeringsraten var højere hos patienter i alderen 65-75 år (16 %) og ≥ 75 år (23 %) sammenlignet med patienter i alderen 18-65 år (9 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af AUGTYRO. Symptomer på overdosering er ikke klarlagt. I tilfælde af overdosering skal lægerne iværksætte generelle understøttende tiltag og behandle symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX28

Virkningsmekanisme

Repotrectinib er en hæmmer af protoonkogenet tyrosinproteinkinase *ROS1*, tropomyosinreceptortyrosinkinaserne (TRK) TRKA, TRKB, TRKC og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC₅₀-værdier på 0,05 til 1,04 nM.

Fusionsproteiner, der indeholder *ROS1*- eller TRK-domæner, kan resultere i tumorigent potentiale gennem hyperaktivering af nedstrøms signaleringsveje, hvilket fører til ubegrænset celleproliferation. Repotrectinib har vist *in vitro*- og *in vivo*-hæmning af cellelinjer, som udtrykker de targetterede fusionsonkogener *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC og tilsvarende mutationer (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib bindes inden for grænsen af den ATP-bindende lomme og undgår sterisk påvirkning fra både *solvent front* mutation og *gatekeeper* mutation.

Hjerteelektrofysiologi

Analyse af EKG-data fra 334 patienter i TRIDENT-1 fase 2-studiet, som fik AUGTYRO ved den anbefalede dosis (ukendt prandial tilstand), påviste, at den øverste grænse for 90 % konfidensinterval (CI) for middelværdien for QTcF-ændring fra *baseline* (Δ QTcF) overskred 10 millisekunder (ms) for nogle få tidspunktsestimater, men forblev < 20 ms.

Patienter med øget risiko for QTc-forlængelse blev ikke indrulleret i TRIDENT-1.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af repotrectinib blev evalueret hos voksne patienter med solide tumorer, der indeholdt *ROS1*- eller *NTRK1-3*-rearrangeringer, i et enkeltarmet, åbent, klinisk fase I/II-multicenterstudie med flere kohorter (TRIDENT-1). Patienterne modtog forskellige doser af og behandlingsskemaer for repotrectinib (156 [91 %] fik repotrectinib 160 mg oralt én gang dagligt i de første 14 dage af behandlingen efterfulgt af 160 mg oralt to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet).

Det primære virkningsendepunkt var samlet responsrate (ORR) ved blindet, uafhængig central gennemgang (BICR) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1. De sekundære endepunkter var responsvarighed (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS) ved BICR i henhold til RECIST v1.1 og samlet overlevelse (OS). Intrakranielt respons i henhold til modificeret RECIST v1.1 blev vurderet ved BICR. Der blev udført tumorvurderinger med billeddiagnostik mindst hver 8. uge.

ROS1-positiv NSCLC

Virkingen af repotrectinib blev evalueret hos en undergruppe af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk *ROS1*-positiv NSCLC, der blev pooled fra fase I/II i TRIDENT-1. Det var et krav, at patienterne havde en ECOG-performancestatus ≤ 1 og målbar sygdom ifølge RECIST v 1.1 samt opfølgning på ≥ 8 måneder efter første dosis. Identifikation af *ROS1*-fusioner i tumorprøver blev prospektivt bestemt på lokale laboratorier ved hjælp af næstegenerationssekventering (NGS), polymerasekædereaktion (PCR) eller fluorescens *in situ*-hybridiseringstest (FISH-test). Det var et krav, at alle *ROS1*-positive tumorer ifølge lokale FISH-test blev bekræftet på centrallaboratoriet ved hjælp af en analytisk valideret NGS-test. *ROS1*-fusioner blev identificeret ved NGS hos 57 %, ved FISH hos 22 % og ved PCR hos 21 % af patienterne. Alle patienter blev vurderet med hensyn til CNS-læsioner ved *baseline*.

Blandt de 121 *ROS1*-hæmmer-naive patienter var medianalderen 57 år (interval: 28-93), og henholdsvis 23 % og 5 % var 65 år eller derover og 75 år eller derover. Størstedelen var kvinder (56 %), asiater (60 %) eller hvide (30 %) og havde aldrig røget (63 %). ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (38 %) og 1 (62 %). Ved *baseline* havde 92 % af patienterne metastatisk sygdom, 25 % af patienterne havde CNS-metastaser ifølge BICR, 97 % af patienterne havde adenokarcinom og 26 % af patienterne havde tidligere modtaget platinbaseret kemoterapi mod lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom.

Blandt de 107 patienter, som tidligere havde modtaget 1 *ROS1*-TKI (crizotinib 77 %, entrectinib 21 % og ceritinib 3 %) uden forudgående platinbaseret kemoterapi, var medianalderen 57 år, (interval: 33-81), og henholdsvis 29 % og 8 % var 65 år eller derover og 75 år eller derover. Størstedelen var kvinder (74 %), asiater (42 %) eller hvide (49 %), havde aldrig røget (68 %) og havde en ECOG-performancestatus på 0 (34 %) og 1 ved *baseline* (66 %). Ved *baseline* havde 98 % af patienterne metastatisk sygdom, 40 % havde CNS-metastaser ifølge BICR, og 96 % havde adenokarcinom.

Virkningsresultaterne er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5: Virkningsresultater hos *ROS1*-positive NSCLC-patienter ifølge BICR-vurdering

Virkningsparametre	<i>ROS1</i> -hæmmer-naive patienter (N = 121)	Patienter, der tidligere er behandlet med <i>ROS1</i> -hæmmer (N = 107)
Bekræftet samlet responsrate, % (95 % CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Komplet responsrate N (%)	15 (12)	8 (8)
Partielt responsrate N (%)	78 (65)	44 (41)

Virkningsparametre	<i>ROS1</i> -hæmmer-naive patienter (N = 121)	Patienter, der tidligere er behandlet med <i>ROS1</i> -hæmmer (N = 107)
Median responsvarighed (mDOR) i måneder (95 % CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Interval (måneder)	1,4+-49,7+	1,8+-31,4
Varigt respons ved 12 måneder i % (95 % CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Varigt respons ved 18 måneder i % (95 % CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Varigt respons ved 24 måneder i % (95 % CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

DOR-referencepunkter er ifølge K-M-estimer.

Minimum opfølgningsperiode var 7 måneder.

+ betegner igangværende respons.

NE: Ikke estimeret

Mediantiden til respons var 1,84 (interval 1,5; 7,4) måneder for TKI-naive patienter og 1,84 (interval 1,6; 22,1) måneder for patienter, der tidligere var blevet behandlet med TKI.

Blandt de 121 TKI-naive patienter havde 14 målbare CNS-metastaser ved *baseline* ifølge BICR-vurdering (4 patienter undergik CNS-intervention inden for 60 dage efter første dosis af studielægemidlet), og intrakranielt respons blev observeret hos 12 patienter (3 CR og 9 PR), med en intrakraniel ORR på 86 % (95 % CI: 57; 98). Blandt de 107 patienter, der tidligere var blevet behandlet med TKI uden tidligere platinbaseret kemoterapi, havde 23 af patienterne målbare CNS-metastaser ved *baseline* ifølge BICR-vurdering (7 patienter undergik CNS-intervention inden for 60 dage efter første dosis af studielægemidlet), og intrakranielt respons blev observeret hos 10 patienter (2 CR og 8 PR), med en intrakraniel ORR på 44 % (95 % CI: 23; 66).

Hos 35 patienter, der tidligere var blevet behandlet med ROS1 TKI, og som havde *solvent front* mutation, var ORR 51,4 % (95 % CI: 34,0; 68,6).

NTRK-genfusionspositive solide tumorer

Virkningen af repotrectinib blev evalueret i en population af patienter med lokalt fremskreden (ikke egnet til kirurgi, strålebehandling eller multimodal terapi) eller metastatisk *NTRK*-genfusionspositive solide tumorer, der var pooled fra fase I/II. Det var et krav, at patienterne havde en ECOG-performancestatus ≤ 1 og målbar sygdom ifølge RECIST v1.1 samt opfølgning på ≥ 8 måneder efter første dosis. Identifikation af *NTRK*-genfusioner i tumorprøver blev prospektivt bestemt på lokale laboratorier ved hjælp af NGS-, PCR- eller FISH-test. Det var et krav, at alle *NTRK* 1-3-genfusionspositive tumorer ifølge lokale FISH-test skulle bekræftes på centrallaboratoriet ved hjælp af en analytisk valideret NGS-test. *NTRK*-fusioner blev identificeret med NGS hos 96 %, med FISH hos 2,5 % og med PCR hos 1,7 % af patienterne. Alle patienter blev vurderet med hensyn til CNS-læsioner ved *baseline*.

Blandt de 51 TKI-naive patienter i fase I/II var medianalderen 61 år (interval: 25-84), og henholdsvis 41 % og 12 % var 65 år eller ældre og 75 år eller ældre. Størstedelen var kvinder (53 %), asiater (51 %) eller hvide (25 %). ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (45 %) og 1 (55 %). Ved *baseline* havde 96 % af patienterne metastatisk sygdom, og 20 % havde CNS-metastaser ifølge BICR. De mest almindelige tumorer var NSCLC 53 %, thyroideacancer 12 %, spytkirtelcancer 10 % og bløddelssarkom 6 %.

Blandt de 69 patienter, der tidligere var blevet behandlet med TKI i fase I/II, havde 17 % af patienterne modtaget 2 tidligere TKI-behandlinger, 52 % af patienterne havde modtaget larotrectinib og 46 % entrectinib, medianalderen var 56 år (interval: 18-81), og henholdsvis 36 % og 7 % var 65 år eller ældre og 75 år eller ældre. Patienterne var kvinder (48 %), asiater (30 %) eller hvide (58 %). ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (39 %) og 1 (61 %). Ved *baseline* havde 91 % af

patienterne metastatisk sygdom, og 23 % havde CNS-metastaser ifølge BICR. De mest almindelige tumorer var NSCLC 25 %, spytkirtelcancer 17 %, bløddelssarkom 15 %, og thyroideacancer 10 %.

ORR og DOR blev vurderet ved BICR og i henhold til RECIST v1.1. Intrakranielt respons i henhold til modificeret RECIST v1.1 blev vurderet ved BICR. Der blev udført tumorvurderinger med billeddiagnostik mindst hver 8. uge. De primære virkningspopulationer omfattede 51 TKI-hæmmer-naive patienter og 69 patienter, som havde modtaget 1 tidligere TKI-hæmmer. Virkningsresultater med en minimumsopfølgning på 8 måneder er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6: Samlet virkning ifølge BICR hos voksne med *NTRK*-genfusionspositive tumorer

Virkningsparametre	TKI-naive patienter (n = 51)	Patienter, der tidligere er behandlet med TKI (n = 69)
Bekræftet samlet responsrate, % (95 % CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Komplet respons N (%)	8 (16)	2 (3)
Partielt respons N (%)	22 (43)	31 (45)
Median responsvarighed i måneder (95 % CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Interval (måneder)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
Varigt respons ved 6 måneder i % (95 % CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Varigt respons ved 9 måneder i % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Varigt respons ved 12 måneder i % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95 % CI er baseret på Kaplan-Meier-metodologi med Greenwood-varianssestimer

DOR-referencepunkter er ifølge K-M-estimer

Minimum opfølgning var 8 måneder

+ betegner igangværende respons

NE: Ikke estimeret

Mediantiden til respons var 1,8 (interval 1,6; 7,3) måneder for TKI-naive patienter og 1,9 (interval 1,7; 3,7) måneder for patienter, der tidligere var blevet behandlet med TKI.

Hos 30 patienter, der tidligere var blevet behandlet med *NTRK* TKI med *solvent front* mutation ved *baseline*, var ORR 53 % (95 % CI: 34,3; 71,7).

ORR og DOR fordelt på tumortype hos voksne patienter med *NTRK*-genfusionspositive solide tumorer er vist i tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Virkningsresultater for TKI-naive *NTRK*-genfusionspositive solide tumorer

Tumortype	Patienter (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % CI	Interval (måneder)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Thyroideacancer	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Spytkirtelcancer	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Bløddelssarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Andet*	3	SD, SD, SD	IR	IR
Kolorektalcancer	2	CR, SD	IR	7,5+
Brystcancer	2	PD; PD	IR	IR
Glioblastom	1	SD	IR	IR
Kolangiokarcinom	1	PD	IR	IR
Tumor i perifer nerveskede	1	PR	IR	23,0+

* Omfatter øsofageal cancer, prostatacancer og hoved- og halscancer

PD: progressiv sygdom, PR: partielt respons, SD: stabil sygdom; IR: ikke relevant

+ betegner igangværende respons

Tabel 8: Virkningsresultater for *NTRK*-genfusionspositive solide tumorer, der tidligere er behandlet med TKI

Tumortype	Patienter (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % CI	Interval (måneder)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Spytkirtelcancer	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Bløddelssarkom	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Thyroideacancer	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Andet*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektalcancer	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrin tumor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Pancreascancer	3	PD, PD, SD	IR	IR
Kolangiokarcinom	2	PR, PD	IR	1,8
Tumor i perifer nerveskede	2	PR, PR	IR	5,5; 11,1
Brystcancer	1	PR	IR	15,6+

* Omfatter galdeblærecancer, cervixcancer, gastrointestinal stromal tumor, mukoepidermoid og ukendt primær cancer

PD: progressiv sygdom, PR: partielt respons, SD: stabil sygdom; IR: ikke relevant

+ betegner igangværende respons

På grund af den sjældne forekomst af *NTRK*-genfusionspositive cancertyper blev patienterne undersøgt på tværs af flere tumortyper med et begrænset antal patienter for nogle tumortyper, hvilket forårsager usikkerhed i ORR-estimatet for hver tumortype. ORR i den totale population afspejler muligvis ikke det forventede respons for en specifik tumortype.

AUGTYRO blev evalueret hos pædiatriske patienter med lokalt fremskredne eller metastatiske tumorer, der indeholdt *NTRK*-ændringer, i det åbne, enkeltarmede fase I/II-multicenterstudie med flere kohorter, CARE. Virkningen blev evalueret hos patienter, der fik AUGTYRO oralt enten som 160 mg én gang dagligt eller 160 mg én gang dagligt i 14 dage efterfulgt af 160 mg to gange dagligt eller ved samme dosis som voksne, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det var et krav, at patienterne havde en Lansky- (< 16 år) eller Karnofsky-score (≥ 16 år) på mindst 50 og målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1 eller RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)-kriterierne. Det var et krav, at patienter med en primær CNS-tumor eller CNS-metastaser var neurologisk stabile eller fik en stabil eller faldende dosis steroider i mindst 14 dage, før de indgik i studiet.

Identifikation af *NTRK1-3*-genfusioner i tumorprøver blev prospektivt bestemt på lokale laboratorier ved hjælp af NGS-, PCR- eller FISH-test. Det er et krav, at alle *NTRK*-genfusioner ifølge lokale FISH-test skal bekræftes retrospektivt på centrallaboratoriet ved hjælp af en analytisk valideret NGS-test.

De primære virkningsendepunkter var ORR ifølge BICR i henhold til RECIST v1.1 eller RANO, og de sekundære virkningsendepunkter var DOR og PFS ifølge BICR i henhold til RECIST v1.1 eller RANO og OS. Der blev udført tumorvurderinger med billedoptagelse mindst hver 8. uge.

13 *NTRK*-positive pædiatriske patienter (aldersinterval: 1 år til 15 år, 5 var 12-17 år) havde målbar sygdom ved *baseline* ifølge BICR, og mindst én scanning efter *baseline* blev evalueret i CARE-studiet. Af disse var 5 *NTRK* TKI-naive (3 CNS-tumorer og 2 solide tumorer) og 8 havde tidligere modtaget *NTRK* TKI-behandling (3 CNS-tumorer og 5 solide tumorer).

Ud af de 5 TKI-naive patienter blev 1 komplet respons og 2 partielle responser observeret. Blandt de 8 patienter, der tidligere var blevet behandlet med TKI, blev der observeret 2 partielle responser.

Godkendelse under betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med AUGTYRO i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling med *NTRK*-genfusionspositive lokalt fremskredne eller metastatiske solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for repotrectinib er blevet karakteriseret hos patienter med *NTRK*-genfusionspositive solide tumorer, *ROS1*-positiv NSCLC og hos raske forsøgspersoner. Stigningerne i repotrectinibs maksimumskoncentration ($C_{\max}$) og areal under kurven over tid til uendelig ($AUC_{0-\infty}$) var omtrent dosisproportionale (men mindre end lineære) med estimerede hældninger på henholdsvis 0,78 og 0,70 inden for intervallet for enkeltdoser på 40 mg til 240 mg. Farmakokinetikken ved *steady state* var tidsafhængig på grund af autoinduktionen af CYP3A4. Den gennemsnitlige koncentration ved *steady state* (C_{avg}) for doseringsregimet med 160 mg to gange dagligt er sammenligneligt med C_{avg} efter administration af enkeltdoser på 160 mg.

For det estimerede geometriske middeltal for repotrectinib ved *steady state* (CV%) er $C_{\max}$ 572 ng/ml (38,3 %), $C_{\min}$ er 158 ng/ml (57,7 %), og C_{avg} (AUC_{0-12h} divideret med doseringsinterval) er 347 ng/ml (42,3 %) for 160 mg to gange dagligt.

Absorption

Efter oral administration af stigende enkeltdoser repotrectinib i intervallet fra 40 mg til 240 mg udviste repotrectinib hurtig absorption, hvor $C_{\max}$ fremkom ca. 2-3 timer efter dosisindtagelse under faste. Det geometriske middeltal (CV %) for absolut biotilgængelighed af repotrectinib er 45,7 % (19,6 %).

Et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (916 kalorier, 56 % fedt) øgede $AUC_{0-\infty}$ for repotrectinib med 56 % og $C_{\max}$ med 149 % efter en oral enkeltdosis på 160 mg (administreret som 40 mg kapsler). I et andet studie øgede et måltid med højt fedt- og kalorieindhold $AUC_{0-\infty}$ med 42 % og $C_{\max}$ med 110 % efter en oral enkeltdosis på 160 mg (administreret som 160 mg kapsler). Tilsvarende stigninger ($AUC_{0-\infty}$ med 36 % og $C_{\max}$ med 124 %) sås ved et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold.

Den højeste koncentration af repotrectinib forekom ca. 4 til 6 timer efter en oral enkeltdosis på 40 mg til 160 mg under indtagelse af mad (fedtrigt måltid).

Fordeling

Bindingen af repotrectinib til humant plasmaprotein var 95,4 % *in vitro*. Blod til plasma-forholdet var 0,56 *in vitro*. Det geometriske middeltal (CV %) for tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) var 432 l (55,9 %) hos cancerpatienter efter en oral enkeltdosis af 160 mg repotrectinib.

Biotransformation

Repotrectinib metaboliseres primært af CYP3A4, så der dannes hydroxylerede metabolitter efterfulgt af sekundær glukuronidering. Ingen metabolitter oversteg 10 % af den totale cirkulerende lægemiddelrelaterede radioaktivitet.

Elimination

Eliminationen af repotrectinib er tidsafhængig på grund af autoinduktion af CYP3A4.

Det geometriske middeltal (CV %) for tilsyneladende oral clearance (CL/F) var 15,9 l/t (45,5 %) hos cancerpatienter efter en oral enkeltdosis af 160 mg repotrectinib. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev middeltallet for terminal halveringstid ($t_{1/2}$) af en enkelt dosis (SD) estimeret til at være 68,6 (29,6) timer, og terminal $t_{1/2}$ ved *steady state* blev estimeret til at være 44,5 (20,8) timer hos cancerpatienter.

Efter en enkelt oral dosis af 160 mg [^{14}C] repotrectinib blev 4,84 % (0,56 % som uforandret) af radioaktiviteten genfundet i urin og 88,8 % (50,6 % som uforandret) i fæces.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I den farmakokinetiske populationsanalyse påvirkede let (eGFR-CKD-EPI 60 til 90 ml/min, n = 139) eller moderat (eGFR-CKD-EPI 30 til 60 ml/min, n = 27) nedsat nyrefunktion ikke clearance af repotrectinib. Repotrectinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

I den farmakokinetiske populationsanalyse påvirkede let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,0 til 1,5 gange ULN eller ASAT > ULN, n = 59) ikke clearance af repotrectinib. Repotrectinibs farmakokinetik er ikke klarlagt hos patienter med moderat (total bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN) eller svært (total bilirubin > 3 gange ULN) nedsat leverfunktion.

Indvirkning af alder, kropsvægt, race og køn

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev der ikke identificeret klinisk relevante forskelle i repotrectinibs farmakokinetik baseret på køn, alder (18 år til 93 år), kropsvægt (39,5 kg til 169 kg) eller race (asiat og hvid) hos voksne.

Pædiatriske patienter

Farmakokinetiske data var tilgængelige fra pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover (n = 13, alder 13 til 15 år, kropsvægt 46,4 til 76,7 kg). Baseret på farmakokinetiske populationssimulationer er den systemiske eksponering hos unge i alderen 12 år og derover sammenlignelig med den hos voksne, når voksendosen på 160 mg administreres én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af 160 mg to gange dagligt.

In vitro-studier

CYP-enzym: Repotrectinib inducerer CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 og CYP2C9 og hæmmer CYP3A4/5 (mave-tarm-kanal), CYP2C8 og CYP2C9.

Andre metaboliseringsveje: Repotrectinib hæmmer UGT1A1.

Transporter-systemer: Repotrectinib hæmmer P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 og MATE2-K. Repotrectinib er et substrat for P-gp og et potentielt substrat for MATE2-K og BCRP.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der blev ikke udført karcinogenicitetsstudier med repotrectinib.

Genotoksicitet

Repotrectinib var ikke mutagent *in vitro* i den bakterielle revers-mutationstest (Ames).

Repotrectinib forårsagede dannelse af mikrokerner via en aneugen mekanisme i humane lymfoblastoide TK6-celler *in vitro* og i knoglemarv hos rotter *in vivo* ved doser > 100 mg/kg af den nominelle dosis. Eksponeringen hos dyr ved niveauet for ingen observeret virkning (NOEL) med hensyn til aneugenicitet var ca. 3,4 gange den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis (baseret på AUC).

Reproduktionstoksicitet

I et præliminært embryoføtalt udviklingsstudie hos rotter blev teratogene og embryoføtale virkninger (føtal ekstern misdannelse i form af fejlroterede baglemmer og nedsat fostervægt) og maternelle virkninger (skorpedannelse og afskrabninger i huden i cervix- og thoraxregioner og øget kropsvægt) observeret hos drægtige rotter ved eksponeringer, der var mindre end 2 gange den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

Der blev ikke udført dedikerede fertilitetsstudier med repotrectinib. Der blev ikke observeret virkninger på reproduktionsorganer hos hanner og hunner i de generelle toksikologistudier, der blev udført hos rotter og aber, ved nogen af de testede dosisniveauer, som var lig med eksponeringer hos rotter på op til henholdsvis 2 gange og 2,6 gange hos hanner og hunner og eksponeringer hos aber, der var under den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

Studier af toksicitet efter gentagne doser

Efter oral administration af gentagne doser af repotrectinib dagligt i op til 3 måneder var den overvejende forekomst af toksicitet, som blev observeret hos rotter ved eksponeringsniveauer < 3 gange den humane eksponering, hudskorper/-ulcerationer, CNS-virkninger (dvs. ataksi og tremor), fald i erythrocytparametre og hypocellularitet i knoglemarv.

Den overvejende forekomst af toksicitet hos aber ved eksponeringsmargener under den kliniske eksponering var emesis, vandig fæces, minimal subakut/kronisk inflammation og/eller minimal til let hyperplasi i slimhinder i tyktarmen samt fald i erythrocytparametre. Hudulcerationerne blev anset for at være en følge af NTRK-hæmning, som resulterer i tab af følesans og legemsbeskadigelse.

Toksicitetsstudier med juvenile rotter

Samlet set blev juvenile rotter doseret og evalueret i op til 58 dage (startende på postnatal dag [PND] 12 til og med PND 70) i studier af toksicitet efter gentagne doser. Der blev observeret CNS-relateret mortalitet på PND 13 til PND 15 (ca. svarende til spædbarn) ved eksponeringsniveauer $\geq 1,5$ gange den humane eksponering hos unge. Der blev observeret indvirkning på vækst (nedsat kropsvægt, fødeindtag og femurlængde) ved eksponeringsniveauer $\geq 0,1$ gange den humane eksponering hos unge.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Croscarmellosematrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat (kun for 160 mg hård kapsel)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Brilliant blue (E133 – kun for 160 mg hård kapsel)

Trykfarve (40 mg hård kapsel)

Shellac (E904)

Indigocarmin aluminiumlak (E132)

Trykfarve (160 mg hård kapsel)

Shellac (E904)

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler

Beholdere af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikrede, todelte skruelåg (CRCT) af polypropylen (PP).

Hver beholder indeholder 60 hårde kapsler. Beholderne er pakket i en papæske.

Hver beholder indeholder 120 hårde kapsler. Beholderne er pakket i en papæske.

Hver æske indeholder én beholder.

AUGTYRO 160 mg hårde kapsler

Klare blistre af PVC/polychlortrifluorethylen dækket med perforerbar aluminiumsfolie.

Pakninger med 20 eller 60 hårde kapsler med 10 hårde kapsler i blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Augtyro 40 mg hårde kapsler
EU/1/24/1883/001 (60 kapsler)
EU/1/24/1883/002 (120 kapsler)

Augtyro 160 mg hårde kapsler
EU/1/24/1883/003 (20 kapsler)
EU/1/24/1883/004 (60 kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT
UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte histologi-uafhængig virkning, virkning på trods af resistensmutationer og IC-responser for repotrectinib hos voksne skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige CSR for det igangværende fase 1/2-studie TRIDENT-1 (alle kohorter).	1. kvartal 2029
For yderligere at undersøge virkningen og langtidssikkerheden hos pædiatriske patienter med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af den endelige sikkerheds- og virkningsanalyse af det igangværende åbne fase 1/2-studie af repotrectinibs sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik og anti-tumoraktivitet hos pædiatriske og unge voksne forsøgspersoner med fremskredne eller metastatiske maligniteter, der indeholder ALK-, <i>ROS1</i> - eller <i>NTRK1</i> -3-ændringer (CARE).	4. kvartal 2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler
repotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 40 mg repotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

60 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1883/001
EU/1/24/1883/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

AUGTYRO 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler
repotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 40 mg repotrectinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

60 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1883/001
EU/1/24/1883/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 160 mg hårde kapsler
repotrectinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 160 mg repotrectinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

20 hårde kapsler

60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1883/003
EU/1/24/1883/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AUGTYRO 160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 160 mg kapsler
repotrectinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler AUGTYRO 160 mg hårde kapsler repotrectinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AUGTYRO
3. Sådan skal du tage AUGTYRO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

AUGTYRO er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof repotrectinib.

Anvendelse

AUGTYRO anvendes til at behandle enten:

- voksne med en form for lungekræft, der kaldes "ikke-småcellet lungecancer" (NSCLC), som er forårsaget af en ændring i et gen, der kaldes *ROS1*, eller
- voksne og børn i alderen 12 år og derover med solide tumorer (kræft) forskellige steder i kroppen, som er forårsaget af en ændring i *NTRK*-genet.

ROS1-positiv ikke-småcellet lungecancer

AUGTYRO anvendes, når:

- en test har vist, at dine kræftceller har en ændring i det gen, der kaldes *ROS1* (se "Sådan virker AUGTYRO" nedenfor), og
- din kræft er fremskreden – for eksempel har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk).

Kræft med *NTRK*-genfusionspositiv solid tumor

AUGTYRO anvendes, når:

- en test har vist, at dine kræftceller har en ændring i et gen, der kaldes "*NTRK*", og kræften har spredt sig i det ramte organ eller til andre organer i din krop, eller hvis operation for at

fjerne kræften sandsynligvis vil medføre alvorlige komplikationer (se "Sådan virker AUGTYRO" nedenfor), og

- du tidligere har fået behandling med lægemidler, der kaldes *NTRK*-hæmmere, eller
- du ikke har fået behandling med lægemidler, der kaldes *NTRK*-hæmmere, og andre behandlinger ikke er egnede til dig.

Sådan virker AUGTYRO

AUGTYRO virker ved at blokere virkningen af proteiner, der ikke fungerer rigtigt som følge af ændringer i de *NTRK*- eller *ROS1*-gener, der producerer dem. Disse abnorme proteiner kan få kræftceller til at vokse ukontrollabelt. Ved at blokere de abnorme proteiner kan AUGTYRO forsinke eller stoppe kræftcellernes vækst og måske mindske kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage AUGTYRO

Tag ikke AUGTYRO

- hvis du er allergisk over for repotrectinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AUGTYRO (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du tager AUGTYRO.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager AUGTYRO, hvis

- du for nylig har oplevet svimmelhed, hukommelsestab, forvirring, hallucinationer, ændring af din mentale tilstand, tab af muskelkoordination eller ukoordineret eller usikker gang.
- du nogensinde har haft andre problemer med dine lunger. Fortæl det altid straks til lægen, hvis du får nye symptomer eller forværring af symptomer, herunder åndenød, hoste eller feber.
- du tidligere har haft knoglebrud eller en tilstand, der kan øge din risiko for knoglebrud.
- hvis du har problemer med leveren.

Brug af andre lægemidler sammen med AUGTYRO

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- mod erhvervet immundefektsyndrom (aids)/infektion med human immundefektvirus (hiv) – såsom ritonavir, saquinavir eller efavirenz
- mod svampeinfektioner (antimykotika) – såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol eller posaconazol
- til at stoppe kramper eller anfald (antiepileptika) – såsom carbamazepin eller phenytoin
- mod tuberkulose – såsom rifampicin
- mod depression – såsom bupropion, fluvoxamin eller et naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*)
- mod kræftknuder – såsom apalutamid eller everolimus
- til at undertrykke din krops immunsystem eller forhindre kroppen i at afstøde et transplanteret organ – såsom sirolimus, tacrolimus, ciclosporin eller sulfasalazin
- mod inflammation (betændelseslignende tilstand) i leddene eller autoimmun sygdom i leddene (leddegigt, reumatoid arthritis) – methotrexat
- mod stærke smerter – såsom alfentanil eller fentanyl
- mod højt blodtryk – såsom verapamil, nifedipin, felodipin eller valsartan
- til sænkning af kolesterol i blodet – såsom lovastatin, simvastatin eller rosuvastatin
- til sænkning af blodsukkeret – såsom repaglinid, tolbutamid eller metformin

- mod tilbageløb fra mavesækken (halsbrand) – såsom cisaprid eller omeprazol
- til forebyggelse af blodpropper – såsom warfarin eller dabigatranetexilat
- mod hjerteproblemer – såsom digoxin eller edoxaban
- mod allergi – såsom fexofenadin
- præventionsmidler – hvis du bruger hormonbaserede orale præventionsmidler, skal du også bruge en pålidelig barrieremetode til forebyggelse af graviditet (se "Graviditet og amning").

Brug af AUGTYRO sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt eller pomerans, mens du er i behandling med AUGTYRO. Det kan øge mængden af lægemidlet i blodet til et skadeligt niveau.

Graviditet og amning

Kvinder og prævention

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager dette lægemiddel, da det kan skade barnet. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge meget sikker prævention, mens du er i behandling og i mindst 2 måneder efter, at du er stoppet med behandlingen.

Det er ukendt, om AUGTYRO kan nedsætte virkningen af præventionslægemidler (p-piller eller p-stav). Hvis du bruger hormonal prævention, skal du bruge en yderligere pålidelig ikke-hormonel præventionsmetode, såsom en barrieremetode (f.eks. kondom), så du ikke bliver gravid, mens du tager AUGTYRO og i 2 måneder efter, at du er stoppet med behandlingen.

Tal med lægen om de rette præventionsmetoder til dig og din partner.

Mænd og prævention

Din kvindelige partner skal undgå at blive gravid, mens du tager dette lægemiddel, da det kan skade barnet. Hvis din kvindelige partner kan blive gravid, skal du bruge kondom, mens du er i behandling og i mindst 4 måneder efter, at du er stoppet med behandlingen.

Tal med lægen om de rette præventionsmetoder til dig og din partner.

Graviditet

- Du må ikke tage AUGTYRO, hvis du er gravid. Dette skyldes, at det kan skade barnet.
- Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil din læge sørge for, at du får taget en graviditetstest, før du påbegynder behandlingen med AUGTYRO.
- Hvis du bliver gravid, mens du tager lægemidlet eller i løbet af de første 2 måneder efter, at du har taget din sidste dosis, skal du straks fortælle det til lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. Dette skyldes, at det ikke vides, om AUGTYRO kan passere over i modermælken og derfor kan skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AUGTYRO kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. AUGTYRO kan forårsage, at du:

- føler dig svimmel
- har nedsat balance eller koordinationsevne
- besvimer (mister bevidstheden)
- føler dig træt

- har ændret mental tilstand, føler dig forvirret eller ser ting, der ikke er der (hallucinationer)
- har sløret syn.

Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før dine symptomer har fortaget sig. Spørg lægen eller apotekspersonalet, om det er i orden, at du fører motorkøretøj, cykler eller betjener maskiner.

AUGTYRO indeholder natrium

AUGTYRO indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage AUGTYRO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 160 mg én gang dagligt i de første 14 dage, efterfulgt af 160 mg to gange dagligt, indtil lægen anviser noget andet.

Afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, vil lægen måske foreslå en lavere dosis eller endda stoppe behandlingen kortvarigt. Ved lavere doser skal du måske tage en dosis på 120 mg (tre 40 mg kapsler) eller en dosis på 80 mg (to 40 mg kapsler).

Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Sådan skal du tage AUGTYRO

Tag AUGTYRO gennem munden – med eller uden mad. Slug hver kapsel hel. Du må ikke åbne, knuse eller tygge kapslerne eller opløse deres indhold i væske.

Hvis du har taget for meget AUGTYRO

Hvis du har taget for meget AUGTYRO, skal du tale med en læge eller tage på hospitalet med det samme. Tag æsken til lægemidlet og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage AUGTYRO

Hvis du har sprunget en dosis over eller har kastet op, efter at du har taget en dosis, skal du tage den næste dosis som ordineret. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage AUGTYRO

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med lægen. Det er vigtigt at tage AUGTYRO hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger, efter at du har taget AUGTYRO:

- du føler dig svimmel, er forvirret, har humørændringer, hallucinationer (ser ting, der ikke er der) eller hukommelsesproblemer (kognitive forstyrrelser), eller du taber muskelkoordination eller går ukoordineret eller usikkert (ataksi).

- du har åndenød (dyspnø), hoste, feber (pyreksi) eller lidelser, der forårsager ardannelse i lungerne.
- du bemærker ledsmerter, knoglesmerter, deformiteter eller ændringer i din evne til at bevæge dig, da dette kan være tegn på knoglebrud.

Lægen vil muligvis nedsætte din dosis, stoppe din behandling i kort tid eller stoppe din behandling helt.

Andre bivirkninger omfatter

Voksne

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektioner
- fald i antallet af raske røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i kroppen (anæmi)
- svimmelhed
- tab af muskelkoordination, usikkerhed ved gang (ataksi)
- betydelig ændring i tankemønstre (kognitive forstyrrelser)
- føleforstyrrelser såsom følelsesløshed og snurrende fornemmelse (paræstesi)
- inflammation (betændelseslignende tilstand med hævelse og rødme) eller svækkelse af de perifere nerver (de nerver, der er uden for hjernen og rygmærven), hvilket forårsager følelsesløshed, snurrende eller brændende fornemmelse (perifer sensorisk neuropati)
- søvnforstyrrelser
- hovedpine
- smagsændringer (dysgeusi)
- lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, fluer for øjnene eller dobbeltsyn (synsforstyrrelse)
- åndenød
- hoste
- opkastningsfornemmelse (kvalme)
- opkastning
- forstoppelse
- diarré
- muskelsvaghed
- smerter i arme og/eller ben
- ledsmerter (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- rygsmerter
- feber
- træthed
- nedsat appetit
- hævede ankler, fødder og hænder
- forhøjet niveau af et muskelenzym (kreatinfosfokinase) i blodet
- vægtøgning
- forhøjet mængde af leverenzymerne aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet enzymniveau i blodet (urinsyre) (hyperurikæmi)
- inflammation (betændelseslignende tilstand) og lidelser, der forårsager ardannelse i lungerne
- væske omkring lungerne (pleuraeffusion)
- mavesmerter
- knoglebrud
- forhøjet mængde af leverenzymerne gammaglutamyltransferase eller basisk fosfatase i blodet

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer, som kaldes lymfocytter
- nedsat niveau af hvide blodlegemer
- nedsat antal af en type hvide blodlegemer, som kaldes neutrofile granulocytter
- fald.

Patienter i alderen 18 år eller derunder

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- fald i antallet af raske røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i kroppen (anæmi)
- øget appetit
- højt niveau af kalium i blodet
- forhøjet enzymniveau i blodet (urinsyre) (hyperurikæmi)
- svimmelhed
- tab af muskelkoordination, usikkerhed ved gang (ataksi)
- betydelig ændring i tankemønstre (kognitive forstyrrelser)
- føleforstyrrelser såsom følelsesløshed og snurrende fornemmelse (paræstesi)
- søvnforstyrrelser
- hovedpine
- smagsændringer (dysgeusi)
- lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, fluer for øjnene eller dobbeltsyn (synsforstyrrelse)
- åndenød
- hoste
- opkastningsfornemmelse (kvalme)
- opkastning
- forstoppelse
- diarré
- mavesmerter
- knoglebrud
- ledsmerter (artragi)
- feber
- træthed
- forhøjet niveau af et muskelenzym (kreatinfosfokinase) i blodet
- vægtøgning
- nedsat antal hvide blodlegemer, som kaldes lymfocytter
- nedsat antal af en type hvide blodlegemer
- nedsat antal af en type hvide blodlegemer, som kaldes neutrofile granulocytter
- forhøjet mængde af leverenzymerne aspartataminotransferase eller basisk fosfatase i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektioner
- inflammation (betændelselignende tilstand med hævelse og rødme) eller svækkelse af de perifere nerver (de nerver, der er uden for hjernen og rygmarven), hvilket forårsager følelsesløshed, snurrende eller brændende fornemmelse (perifer sensorisk neuropati)
- væske omkring lungerne (pleuraeffusion)
- føleforstyrrelser såsom følelsesløshed og snurren i læber, tunge eller hele munden (oral paræstesi), muskelsmerter (myalgi)
- muskelsvaghed
- fald.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, beholderen eller blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AUGTYRO indeholder:

Aktivt stof: repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: hver kapsel indeholder 40 mg repotrectinib

AUGTYRO 160 mg: hver kapsel indeholder 160 mg repotrectinib

Øvrige indholdsstoffer:

- *Kapselindhold*: mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, croscarmellosenatrium, silica, kolloid vandfri og magnesiumstearat (kun 160 mg hårde kapsler) (se punkt 2).
- *Kapselskal*: gelatine, titandioxid (E171), brilliant blue (E133 – kun 160 mg hårde kapsler).
- Trykfarve (40 mg hårde kapsler): shellac (E904) og indigocarmin aluminiumlak (E132)
- Trykfarve (160 mg hårde kapsler): shellac og titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

AUGTYRO 40 mg hårde kapsler (kapsler) er hvide, uigennemsigtige og har "REP 40" påtrykt med blå blæk.

AUGTYRO 160 mg hårde kapsler (kapsler) er blå, uigennemsigtige og har "REP 160" påtrykt med hvidt blæk.

AUGTYRO 40 mg leveres i en æske, der indeholder én beholder med enten 60 eller 120 hårde kapsler.

AUGTYRO 160 mg er pakket i blisterkort, der indeholder 10 hårde kapsler. Hver pakning indeholder enten 20 eller 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Fremstiller

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.