

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit
AUGTYRO 160 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg repotrekatinibia.

AUGTYRO 160 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 160 mg repotrekatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit

Koon 0 (pituus 21,7 mm) kova liivatekapseli, jossa on valkoinen läpinäkyvätön runko-osa ja kansiosa ja jonka kansiosaan on painettu sinisellä ”REP 40”.

AUGTYRO 160 mg kovat kapselit

Koon 0 (pituus 21,7 mm) kova liivatekapseli, jossa on sininen läpinäkyvätön runko-osa ja kansiosa ja jonka kansiosaan on painettu valkoisella ”REP 160”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AUGTYRO on tarkoitettu monoterapiana edennyttä *ROS1*-positiivista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

AUGTYRO on tarkoitettu monoterapiana aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden sellaisten pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten hoitoon, jotka ilmentävät neurotrofisen tyrosiini-kinasireseptorin (*NTRK*) geenifuusiota, ja

- kun potilas on aiemmin saanut *NTRK*:n estäjää tai
- kun potilas ei ole aiemmin saanut *NTRK*:n estäjää ja muista kuin *NTRK*:hon kohdistuvista hoidoista on vain vähän kliinistä hyötyä tai hyöty on hiipunut (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

AUGTYRO-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

ROS1-määrittäminen

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ROS1-positiivisuuteen perustuva potilaiden seulonta repotrektiinibihoitoa varten on tehtävä CE-merkityllä IVD-laitteella, jonka käyttötarkoitus on tähän soveltuva. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, on käytettävä vaihtoehtoisista validoitua määrittämenetelmää (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

NTRK-määrittäminen

Kiinteiden kasvainten NTRK-positiivisuuteen perustuva potilaiden seulonta repotrektiinibihoitoa varten on tehtävä CE-merkityllä IVD-laitteella, jonka käyttötarkoitus on tähän soveltuva. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, on käytettävä vaihtoehtoisista validoitua määrittämenetelmää (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annostus

ROS1-positiivinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Suosittelun annos aikuisille on 160 mg repotrektiinibia kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg repotrektiinibia kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

NTRK-geenifusiopositiiviset kiinteät kasvaimet

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille pediatrialle potilaille on 160 mg repotrektiinibia kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg repotrektiinibia kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Annoksen jääminen ottamatta

Jos annos jää ottamatta tai potilas oksentaa jossain vaiheessa annoksen ottamisen jälkeen, seuraavat annokset otetaan lääkemääräyksen mukaisesti. Kahta annosta ei saa ottaa samanaikaisesti.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Suosituksien annoksen pienentämiseksi haittavaikutusten takia on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annoksen pienentäminen haittavaikutusten takia

Määrätty annos	Annoksen pienentäminen	
	Ensimmäinen kerta	Toinen kerta
160 mg kerran vuorokaudessa	120 mg kerran vuorokaudessa	80 mg kerran vuorokaudessa
160 mg kahdesti vuorokaudessa	120 mg kahdesti vuorokaudessa	80 mg kahdesti vuorokaudessa

Haittavaikutuskohtaiset suositukset annoksen pienentämiseksi on esitetty taulukossa 2 (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 2: Haittavaikutuskohtaiset suositukset annoksen pienentämiseksi

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annostusmuutos
Keskushermostovaikutukset	Sietämätön Aste 2	- Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy ja on asteella ≤ 1 tai lähtötasolla. - Jatka hoitoa samalla tai pienennetyllä annoksella kliinisen harkinnan mukaan.
	Aste 3	- Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy ja on asteella ≤ 1 tai lähtötasolla. - Jatka hoitoa pienennetyllä annoksella.
	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi.

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annostusmuutos
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	Kaikki asteet	- Keskeytä hoito, jos interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia epäillään. - Lopeta hoito pysyvästi, jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti todetaan.
Muut kliinisesti merkitykselliset haittavaikutukset	Sietämätön Aste 2	- Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy ja on asteella ≤ 1 tai lähtötasolla. - Jos haittavaikutus korjaantuu 4 viikon kuluessa, jatka hoitoa samalla tai pienennetyllä annoksella.
	Aste 3 tai 4	- Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus häviää, paranee tai lievittyy ja on asteella ≤ 1 tai lähtötasolla. - Jos haittavaikutus korjaantuu 4 viikon kuluessa, jatka hoitoa samalla tai pienennetyllä annoksella. - Lopeta hoito pysyvästi, jos haittavaikutus ei häviä 4 viikon kuluessa. - Lopeta hoito pysyvästi, jos asteen 4 haittavaikutuksia esiintyy toistuvasti.

* Vaikeusasteen määrittely: NCI CTCAE 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0)

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (≥ 65 vuotta) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. AUGTYRO-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,0$ – $1,5$ kertaa viitevälin yläraja tai ASAT $>$ viitevälin yläraja). AUGTYRO-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea (kokonaisbilirubiini $> 1,5$ – 3 kertaa viitevälin yläraja) tai vaikea (kokonaisbilirubiini > 3 kertaa viitevälin yläraja) maksan vajaatoiminta, eikä AUGTYRO-valmistetta pidä käyttää potilaille, joilla on keskivaikea/vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

AUGTYRO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten, *ROS1*-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

AUGTYRO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa sellaisten alle 12 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia, hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta tietojen perusteella ei voi antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

AUGTYRO otetaan suun kautta. Kapselit tulee niellä kokonaisina ja aina samaan aikaan vuorokaudesta. Kapselia ei saa avata, murskata eikä pureskella, eikä kapselin sisältöä saa liuottaa.

AUGTYRO voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Sitä ei saa ottaa samanaikaisesti greipin, greippimehun tai pomeranssin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teho erilaisiin kasvaintyyppisiin

AUGTYRO-valmisteen hyöty on varmistettu yhden hoitohaaran tutkimuksissa aikuispotilailla (n = 88), joiden kasvaimet ilmensivät *NTRK*-geenifuusioita. Kokonaisvasteosuuden (ORR) ja vasteen keston (DOR) perusteella AUGTYRO-valmisteella on osoitettu suotuisia vaikutuksia pieneen määrään kasvaintyyppisiä. Vaikutus saattaa olla kvantitatiivisesti erilainen kasvaintyyppin sekä samanaikaisen genomivaihtelun mukaan (ks. kohta 5.1).

Keskushermosto

AUGTYRO-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu useita erilaisia keskushermostollisia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, ataksiaa ja kognitiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8).

Potilaalle on kerrottava näistä AUGTYRO-valmisteseen liittyvistä riskeistä, koska ne saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on kehotettava olemaan ajamatta ajoneuvoja tai käyttämästä koneita, jos hänellä ilmenee keskushermostollisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.7). Haittavaikutusten vaikeusasteen mukaan AUGTYRO-hoito tulee joko keskeyttää oireiden lievittämiseksi asti ja sitten jatkaa hoitoa samalla tai pienennetyllä annoksella tai hoito tulee lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti

Potilasta on kehotettava ilmoittamaan, jos hänellä esiintyy interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin oireita, kuten hengenahdistusta, yskää, hengityksen vinkumista, rintakipua, puristavaa tunnetta rinnassa tai veriyskää. Potilasta on seurattava uusien tai pahenevien, interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden varalta. AUGTYRO-hoito on keskeytettävä heti, jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia, ja lopetettava pysyvästi, jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti todetaan (ks. kohta 4.2).

Luunmurtumat

Kliinisissä tutkimuksissa AUGTYRO-hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on raportoitu luunmurtumia. Osa aikuisten ja pediatrien potilaiden luunmurtumista syntyi kaatumisen tai muun, murtuma-alueelle kohdistuneen trauman yhteydessä. Joillakin potilailla raportoitiin mahdollisesti kasvaimen viittaavia radiologisia poikkeavuuksia. Useimmat aikuisten ja pediatrien potilaiden luunmurtumista ilmenivät alaraajoissa (esimerkiksi sääri- tai pohjeluu tai jalkaterä). Potilaat, joilla on luunmurtuman merkkejä tai oireita (esimerkiksi kipua, liikkuvuuden muutoksia, epämuodostuma), on tutkittava pikaisesti.

Maksatoksisuus

AUGTYRO-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu lääkkeen aiheuttamaa maksatoksisuutta (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeet (kuten ALAT, ASAT ja bilirubiini), tehdään kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

AUGTYRO-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. AUGTYRO-valmistetta ei pidä käyttää keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille liiallisen altistuksen riskin ja suurentuneen haittatapahtumariskin takia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Raskaudenkehäisy naisilla ja miehillä

Raskaana olevalle naiselle annettu AUGTYRO saattaa vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti lääkärin valvonnassa ennen AUGTYRO-hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä AUGTYRO-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

AUGTYRO saattaa heikentää systeemisesti vaikuttavien (myös suun kautta otettavien) hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Miespotilaiden, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia AUGTYRO-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Pediatriset potilaat

Pitkän aikavälin turvallisuustietoja AUGTYRO-valmisteen käytöstä vähintään 12-vuotiaille pediatrialle potilaille ei ole saatavilla.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

AUGTYRO-valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n tai P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kanssa suurentaa repotrektrinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5), mikä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä. AUGTYRO-valmisteen ja voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n tai P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

AUGTYRO-hoidon aikana on vältettävä nauttimasta greippiä ja greipistä valmistettuja tuotteita.

AUGTYRO-valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n tai P-gp:n indusorien kanssa pienentää repotrektrinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5), mikä saattaa heikentää AUGTYRO-valmisteen tehoa. Siksi samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Apuaineet

AUGTYRO sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksista saatujen tietojen mukaan repotrektrinibi on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti.

Muiden aineiden vaikutukset repotrektrinibiin

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien vaikutus repotrektrinibiin

Kun repotrektrinibin 80 mg:n kerta-annoksen kanssa annettiin samanaikaisesti suun kautta useita itrakonatsoliannoksia (voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä), repotrektrinibin AUC_{0-inf} suureni 5,9-kertaiseksi ja C_{max} 1,7-kertaiseksi. AUGTYRO-valmisteen ja voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n tai P-gp:n estäjien (mukaan lukien ritonaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, verapamiili, nifedipiini, felodipiini, fluvoksamiini, greippi ja pomeranssi) antaminen samanaikaisesti suurentaa repotrektrinibin pitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n ja P-gp:n indusorien vaikutus repotrektrinibiin

Kun repotrektrinibin 160 mg:n kerta-annoksen kanssa annettiin samanaikaisesti suun kautta useita rifampisiiniannoksia (voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n indusori), repotrektrinibin AUC_{0-inf} pieneni 92 % ja C_{max} 79 %. AUGTYRO-valmisteen ja voimakkaiden tai kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n tai P-gp:n indusorien (mukaan lukien karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, *Hypericum perforatum*

[mäkikuisma] ja apalutamidi, ritonaviiri) antaminen samanaikaisesti pienentää repotrektrinibin pitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Repotrektrinibin vaikutukset muihin aineisiin

Repotrektrinibin vaikutus CYP3A4:n substraatteihin

Repotrektrinibi on kohtalaisen voimakas CYP3A4:n indusori. Kun repotrektrinibia annettiin 160 mg kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan ja sen jälkeen kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan samanaikaisesti midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) kanssa, suun kautta kerta-annoksena otetun midatsolaamin AUC_{0-inf} pieneni 69 % ja C_{max} 48 %. Varovaisuuteen kehoitetaan CYP3A4:n substraattien (mukaan lukien sisapridi, siklosporiini, fentanyl, takrolimuusi, alfentaniili, sirolimuusi, everolimuusi, lovastatiini ja simvastatiini) ja repotrektrinibin samanaikaisessa annossa, koska vaarana on hoidon epäonnistuminen.

Repotrektrinibin vaikutus CYP2B6:n substraatteihin

In vitro -tutkimusten mukaan repotrektrinibi on CYP2B6:n indusori. AUGTYRO-valmisteeseen samanaikainen käyttö herkkien CYP2B6:n substraattien (mukaan lukien bupropioni ja efavirentsi) kanssa saattaa pienentää niiden altistusta.

Repotrektrinibin vaikutus PXR:n säätelemien entsyymien substraatteihin

In vitro -tutkimusten perusteella repotrektrinibi saattaa indusoida pregnaani X -reseptorin (PXR) säätelemiä entsyymejä, joita ovat esimerkiksi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT. *In vitro* -tietojen mukaan repotrektrinibi on myös CYP2C8:n, CYP2C9:n ja UGT1A1:n estäjä. Induktion ja eston nettovaikutusta *in vivo* tai sen kliinistä merkitystä ei tunneta. AUGTYRO-valmisteeseen samanaikainen anto CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattien (mukaan lukien repaglinidi, varfariini, tolbutamidi ja omepratsoli) kanssa saattaa muuttaa niiden altistusta.

Repotrektrinibin vaikutus muihin kuljettajaproteiinien substraatteihin

In vitro -tietojen mukaan repotrektrinibi on P-gp:n, rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n), orgaanisen anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP1B1:n), monilääke- ja toksiinipoistajaproteiinin (MATE1:n) ja MATE2-K:n estäjä. AUGTYRO-valmisteeseen samanaikainen käyttö herkkien P-gp:n (mukaan lukien dabigatranieteksiläatti, digoksiini, edoksabaani ja feksofenadiini), BCRP:n (mukaan lukien metotreksaatti, rosuvastatiini ja sulfasalatsiini), OATP1B1:n (mukaan lukien valsartaani ja statiinit), MATE1:n tai MATE2-K:n (mukaan lukien metformiini) substraattien kanssa saattaa lisätä niiden altistusta. Kliinistä merkitystä ei tunneta.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Repotrektrinibi on kohtalaisen voimakas CYP3A4:n indusori ja voi pienentää progestiinin tai estrogeenin altistusta siinä määrin, että systeemisesti vaikuttavien (myös suun kautta otettavien) hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho heikkenee. Siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia kehoitetaan käyttämään estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta lääkärin valvonnassa ennen AUGTYRO-hoidon aloittamista.

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä AUGTYRO-hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. AUGTYRO saattaa heikentää systeemisesti vaikuttavien (myös suun kautta otettavien) hormonaalisten

ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos nainen, joka voi tulla raskaaksi, käyttää hormonaalista ehkäisyä, häntä on kehoitettava käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.5).

Miespotilaiden, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia AUGTYRO-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

AUGTYRO-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen ja repotrektrinibin vaikutusmekanismin perusteella repotrektrinibi saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana. AUGTYRO-valmistetta ei saa käyttää, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä AUGTYRO-hoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö repotrektrinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava AUGTYRO-hoidon ajaksi ja sen jälkeen vielä 10 vuorokauden ajaksi viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Repotrektrinibilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia (ks. kohta 5.3). Repotrektrinibin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AUGTYRO-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava AUGTYRO-valmisteseen mahdollisesti liittyvistä keskushermostovaikutuksista ja näköhäiriöistä, koska ne saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta ajoneuvoja tai käyttämättä koneita, jos hänellä ilmenee keskushermostollisia haittavaikutuksia tai näköhäiriöitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Yleisimmät haittavaikutukset aikuisilla olivat heitehuimaus (65 %), dysgeusia (57 %), ummetus (39 %), parestesia (39 %), anemia (38 %) ja dyspnea (31 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat pneumonia (6,2 %), dyspnea (3,5 %), pleuraeffuusio (3,0 %), kuume (1,2 %), lihasheikkous (1,1 %), anemia (1,1 %) ja pneumoniitti (1,1 %). Asteen ≥ 3 haittavaikutuksia esiintyi 43 %:lla potilaista, ja niistä yleisimmin raportoidut olivat anemia (8,8 %), dyspnea (6,7 %), pneumonia (5,7 %), suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (3,4 %), painonnousu (3,2 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (2,7 %), pleuraeffuusio (2,3 %) ja pienentynyt neutrofiilimäärä (2,1 %). Hoito täytyi lopettaa pysyvästi haittavaikutuksen takia 6,2 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukoissa 3 ja 4 on tiivistelmät haittavaikutuksista, joita on raportoitu AUGTYRO-hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla. Taulukkoon 3 on koottu tiedot aikuisille tehdystä TRIDENT-1-tutkimuksesta (n = 565) ja taulukkoon 4 pediatriisille potilaille tehdystä CARE-tutkimuksesta (n = 38). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuneiden haittatapahtumien yleisyyksiin potilailla, joiden altistuksen keston mediaani AUGTYRO-valmisteelle oli kliinisessä tutkimuksessa 7,6 kuukautta. Lisätietoja kliinisestä päätutkimuksesta on kohdassa 5.1.

Taulukko 3: Haittavaikutukset AUGTYRO-hoitoa saaneilla aikuisilla

		Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot			
Hyvin yleinen	pneumonia	10,3	5,7
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	anemia	38,1	8,8
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Yleinen	hyperurikemia ^a	5,0	0,7
Hermosto			
Hyvin yleinen	heitehuimaus ^b	65,5	3,2
	ataksia ^c	29,0	0,5
	kognitiiviset häiriöt ^d	22,3	1,2
	parestesia ^e	39,1	0,7
	perifeerinen sensorinen neuropatia ^f	20,2	1,1
	unihäiriöt ^g	17,3	0,2
	päänsärky	20,0	0,4
	dysgeusia ^h	56,5	0
Silmät			
Hyvin yleinen	näköhäiriöt ⁱ	14,2	0,5
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hyvin yleinen	dyspnea	31,3	6,7
	yskä	18,9	0,2
Yleinen	pneumoniitti ^j	3,2	0,9
	pleuraeffuusio	7,1	2,3
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	pahoinvointi	20,7	1,2
	oksentelu	14,5	1,1
	ummetus	39,3	0,2
	ripuli	15,0	0,9
Yleinen	vatsakipu	7,3	0,5
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	lihasheikkous	21,6	1,9
	raajakipu	11,9	0,4
	nivelsärky	15,2	0,4
	lihassärky	12,2	0,5
	selkäkipu	10,1	0,5
Yleinen	luunmurtumat ^k	3,5	0,5

		Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	kuume	12,7	0,7
	väsymys	24,8	1,2
	vähentynyt ruokahalu	11,3	0,4
	perifeerinen edeema	11,7	0
Tutkimukset			
Hyvin yleinen	suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	17,5	3,4
	painonnousu	14,7	3,2
	suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus	22,1	1,9
	suurentunut aspartaattiaminotransferaasi-pitoisuus	20,9	2,7
Yleinen	pienentynyt lymfosyyttimäärä	4,6	1,6
	pienentynyt valkosolumäärä	9,0	0,9
	pienentynyt neutrofiilimäärä	8,0	2,1
	suurentunut gammaglutamyylitransferaasi-pitoisuus	6,7	1,2
	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	8,3	1,1
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Yleinen	kaatuminen	4,6	0,5

^a Hyperurikemia (hyperurikemia, suurentunut veren virtsahappopitoisuus)

^b Heitehuimaus (heitehuimaus, kierto- tai asentohuimaus, raskautuksessa ilmenevä huimaus, asentoon liittyvä kierto- tai asentohuimaus)

^c Ataksia (ataksia, kävelyhäiriö, tasapainohäiriö, pikkuaivoataksia, poikkeava koordinaatio, silmävärve)

^d Kognitiiviset häiriöt (muistin heikentyminen, häiriöt tarkkaavuudessa, kognitiivinen häiriö, sekavuustila, delirium, muistinmenetys, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, afasia, tajunnantilan muutos, tajunnantilan heikentynyt taso, bradyfrenia, harha, dysgrafia, hallusinaatio, älyllinen toimintarajoitteisuus, mielenterveyden häiriö, mielentilan muutokset, neurologinen dekompenzaatio)

^e Parestesia (parestesia, hypestesia, dysestesia, polttava tunne, anestesia, formikaatio)

^f Perifeerinen sensorinen neuropatia (neuralgia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, polyneuropatia)

^g Unihäiriöt (uneliaisuus, unettomuus, liikauniisuus, uniapneaoireyhtymä, unihäiriö, poikkeavat unet, narkolepsia, obstruktiivinen uniapnea, kuorsaaminen)

^h Dysgeusia (dysgeusia, makuhäiriö, ageusia, aistitoimintojen häiriö, allodynia, hypogeusia, tunnon menetys)

ⁱ Näköhäiriöt (näön hämärtyminen, näön heikentyminen, kuivasilmäisyys, valonarkuus, näkökenttäpuutos, sidekalvotulehdus, kaksoiskuva, silmäkipu, periorbitaalinen edeema, astenopia, kaihi, silmän hematooma, valoherkkyysreaktio, heikentynyt näöntarkkuus, lasiaiskellujat, silmäluomikouristus, tumakaihi, värisokeus, silmäinfektio, silmäedeema, silmän turvotus, silmäluomien sairaus, silmäluomen vamma, silmäluomien kutina, glaukooma, värikalvon ja sädekehän tulehdus, likitaitoisuus, hämäräsokeus, silmänseudun herpes zoster, silmäkuopan edeema)

^j Pneumoniitti (pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus)

^k Luunmurtumat (jalkaterän murtuma, kylkiluun murtuma, patologinen murtuma, lonkkamurtuma, nilkkamurtuma, reisiluun murtuma, pohjeluun murtuma, selkärangan kompressiomurtuma, rintalastan murtuma, yläraajamurtuma)

Taulukko 4: Haittavaikutukset CARE-tutkimuksessa AUGTYRO-hoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla (≤ 18 vuotta)*

		Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot			
Yleinen	pneumonia	5,3	2,6

		Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	anemia	50,0	15,8
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	kasvanut ruokahalu	13,2	0
	hyperkalemia	10,5	0
Yleinen	hyperurikemia ^a	15,8	0
Hermosto			
Hyvin yleinen	heitehuimaus	21,1	0
	ataksia ^b	15,8	0
	kognitiiviset häiriöt ^c	10,5	0
	parestesia	13,2	0
	unihäiriöt ^d	18,4	2,6
	päänsärky	31,6	0
	dysgeusia ^e	26,3	0
Yleinen	perifeerinen sensorinen neuropatia ^f	5,3	0
Silmät			
Hyvin yleinen	näköhäiriöt ^g	10,5	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hyvin yleinen	dyspnea	15,8	2,6
	yskä	26,3	0
Yleinen	pleuraeffuusio	5,3	2,6
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	pahoinvointi	28,9	0
	oksentelu	21,1	0
	ummetus	39,5	2,6
	ripuli	18,4	5,3
	vatsakipu	15,8	2,6
Yleinen	suun parestesia	7,9	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	luunmurtumat ^h	18,4	5,3
	nivelsärky	10,5	0
Yleinen	lihassärky	7,9	0
	lihasheikkous	7,9	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	kuume	26,3	0
	väsytys	36,8	2,6
Tutkimukset			
Hyvin yleinen	suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	15,8	0
	painonnousu	26,3	15,8
	pienentynyt lymfosyyttimäärä	18,4	0
	pienentynyt valkosolumäärä	23,7	0
	pienentynyt neutrofiilimäärä	21,1	2,6
	suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	23,7	2,6
	suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	13,2	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Yleinen	kaatuminen	7,9	0

^a Hyperurikemia (hyperurikemia, suurentunut veren virtsahappopitoisuus)

^b Ataksia (kävelyhäiriö, ataksia)

^c Kognitiiviset häiriöt (afasia, sekavuustila, muistin heikentyminen, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, tajunnantilan heikentynyt taso)

^d Unihäiriöt (uneliaisuus, unettomuus, obstruktiivinen uniapnea)

^e Dysgeusia (dysgeusia, allodynia)

^f Perifeerinen sensorinen neuropatia (perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia)

^g Näköhäiriöt (näön hämärtyminen, silmäkipu, homonyymi näkökenttäpuutos, valonarkuus, näön heikentyminen)

^h Luunmurtumat (nilkkamurtuma, jalkaterän murtuma, rasisuurtuma, pohjeluun murtuma, murtuma, sääriluun murtuma)

* Yleisyyteen sisältyvät kahden aikuispotilaan tiedot.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Heitehuimaus

Niistä TRIDENT-1-tutkimukseen osallistuneista 565 aikuispotilaasta, jotka saivat vähintään yhden AUGTYRO-annoksen, heitehuimausta (mukaan lukien heitehuimaus, kiertohuimaus, asentohuimaus, rasisuksessa ilmenevä huimaus ja asentoon liittyvä kiertohuimaus) raportoitiin 65,5 %:lla (370/565) potilaista. Asteen 3 heitehuimausta raportoitiin 3,2 %:lla (18/565) potilaista.

Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–2,1 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 187 potilaalla (50,5 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 40,0 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–323,6+ viikkoa). Heitehuimauksen takia annosta jouduttiin pienentämään 11,5 %:lla (65/565) potilaista ja AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 10,3 %:lla (58/565) potilaista.

Ataksia

Ataksiaa (mukaan lukien ataksia, kävelyhäiriö, tasapainohäiriö, pikkuaivoataksia ja poikkeava koordinaatio) raportoitiin 29,0 %:lla (164/565) potilaista. Asteen 3 ataksiaa raportoitiin 0,5 %:lla (3/565) potilaista. Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 17 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–3,1 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 85 potilaalla (51,8 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 28,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,4+ viikosta 257,6+ viikkoon). Ataksian takia annosta jouduttiin pienentämään 7,6 %:lla (43/565) potilaista, ja AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 5,0 %:lla (28/565) ja lopettamaan kokonaan 0,2 %:lla (1/565) potilaista.

Kognitiiviset häiriöt

Kognitiivisia häiriöitä raportoitiin 22,3 %:lla (126/565) potilaista. Kognitiivisia häiriöitä olivat muun muassa muistin heikentyminen (12,2 %), häiriöt tarkkaavuudessa (10,3 %), kognitiivinen häiriö (6,2 %), sekavuustila (2,1 %), delirium (1,2 %), muistinmenetys (0,9 %), aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (0,7 %), afasia (0,7 %), tajunnantilan heikentynyt taso (0,5 %), tajunnantilan muutos (0,4 %), neurologinen dekompenzaatio (0,4 %), bradyfrenia (0,2 %), harha (0,2 %), dysgrafia (0,2 %), hallusinaatiot (0,2 %), älyllinen toimintarajoitteisuus (0,2 %), mielenterveyden häiriö (0,2 %) ja mielentilan muutokset (0,2 %). Asteen 3 kognitiivisia häiriöitä raportoitiin 1,2 %:lla (7/565) potilaista. Ajan mediaani kognitiivisten häiriöiden ilmaantumiseen oli 37 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–2,1 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 56 potilaalla (44,4 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 69,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–235,7+ viikkoa). Kognitiivisten haittavaikutusten takia annosta jouduttiin pienentämään 1,9 %:lla (11/565) potilaista, ja AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 1,6 %:lla (9/565) ja lopettamaan kokonaan 0,9 %:lla (5/565) potilaista.

Raportoitujen keskushermostollisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat samaa luokkaa potilailla, joilla oli keskushermoston metastaaseja, ja potilailla, joilla niitä ei ollut.

Luunmurtumat

Luunmurtumia (mukaan lukien jalkaterän murtuma, kylkiluun murtuma, patologinen murtuma, lonkkamalan murtuma, nilkkamurtuma, reisiluun murtuma, pohjeluun murtuma, selkärangan kompressiomurtuma, rintalastan murtuma ja yläraajamurtuma) raportoitiin 3,5 %:lla (20/565) potilaista. Asteen 3 luunmurtumia raportoitiin 0,4 %:lla (2/565) potilaista. Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 5,6 kuukautta (vaihteluväli: 10 vuorokautta–2,5 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 10 potilaalla (50,0 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 40 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–220,9+ viikkoa). AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 0,7 %:lla (4/565) potilaista. AUGTYRO-hoito jouduttiin lopettamaan luunmurtumien takia 0,2 %:lla (1/565) potilaista.

Luunmurtumia (mukaan lukien nilkkamurtuma, jalkaterän murtuma, murtuma, rasitusmurtuma, sääriluun murtuma ja pohjeluun murtuma) raportoitiin 18,4 %:lla (7/38) pediatriasta potilaista. Asteen 3 luunmurtumia raportoitiin 5,3 %:lla (2/38) pediatriasta potilaista. Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli: 25 vuorokautta–16,9 kuukautta). Haittavaikutus korjaantui 57,1 %:lla potilaista (4/7), ja aikaa korjaantumiseen kului 10 vuorokaudesta 6,7 kuukauteen. Hoito jouduttiin keskeyttämään 10,5 %:lla (4/38) potilaista. AUGTYRO-hoito jouduttiin lopettamaan luunmurtumien takia 2,6 %:lla (1/38) potilaista.

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti

AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta 3,2 %:lla (18/565) todettiin interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti. Potilaista 0,9 %:lla (5/565) interstitiaalisen keuhkosairauman / pneumoniitin aste oli 3. Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 18 vuorokautta–11,7 kuukautta). Haittavaikutus korjaantui 12 potilaalla (66,7 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 7,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,6–67,7 viikkoa). Interstitiaalisen keuhkosairauman / pneumoniitin takia AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 1,4 %:lla (8/565) potilaista, annosta jouduttiin pienentämään 0,5 %:lla (3/565) potilaista ja hoito jouduttiin lopettamaan pysyvästi 0,9 %:lla (5/565) potilaista.

Dyspnea

AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta 31,3 %:lla (177/565) raportoitiin dyspneaa. Asteen 3 dyspneaa raportoitiin 5,1 %:lla potilaista (29/565). Ajan mediaani dyspnean ilmaantumiseen oli 43 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–2,1 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 75 potilaalla (42,4 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 35,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–269,1+ viikkoa). Dyspnean takia annosta jouduttiin pienentämään 1,6 %:lla (9/565) potilaista, ja AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 6,5 %:lla (37/565) ja lopettamaan kokonaan 1,1 %:lla (6/565) potilaista.

Maksatoksisuus

AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT) suureni 22,1 %:lla (125/565) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) 20,9 %:lla (118/565) potilaista. Potilaista 1,8 %:lla (10/565) ALAT-arvon suurenemisen aste oli 3 ja 2,5 %:lla (14/565) ASAT-arvon suurenemisen aste oli 3. Ajan mediaani haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 19 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–2,9 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 120 potilaalla (78,9 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 5 viikkoa (vaihteluväli: 0,7+ viikosta 92,0+ viikkoon). Hoito jouduttiin keskeyttämään 3 %:lla (17/565) potilaista, ja annosta jouduttiin pienentämään 1,2 %:lla (7/565) potilaista.

Näköhäiriö

AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta 14,2 %:lla (80/565) raportoitiin näön muutoksia. Asteen 3 näköhäiriöitä raportoitiin 0,5 %:lla (3/565) potilaista. Näköhäiriöitä olivat esimerkiksi näön hämärtyminen (4,1 %), näön heikentyminen (2,3 %) ja kuivasilmäisyys (1,6 %). Haittavaikutus korjaantui 34 potilaalla (42,5 %), ja aikaa korjaantumiseen kului 0,1 viikosta 226,9+ viikkoon. Näköhäiriöiden takia AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 1,2 %:lla (7/565) potilaista, annosta jouduttiin pienentämään 0,2 %:lla (1/565) potilaista ja hoito jouduttiin lopettamaan pysyvästi 0,2 %:lla (1/565) potilaista.

Lihasheikkous

AUGTYRO voi aiheuttaa lihasheikkoutta riippumatta siitä, onko veren kreatiiniakinasipitoisuus (CK) suurentunut. AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta 21,6 %:lla (122/565) esiintyi lihasheikkoutta. Asteen 3 lihasheikkoutta oli 1,9 %:lla (11/565) potilaista. Ajan mediaani lihasheikkouden ilmaantumiseen oli 39 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi–3,4 vuotta). Haittavaikutus korjaantui 49 potilaalla (40,2 %), ja ajan mediaani korjaantumiseen oli 86,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,3 viikosta 236,6+ viikkoon). Lihasheikkouden takia AUGTYRO-hoito jouduttiin keskeyttämään 5,5 %:lla (31/565) potilaista, annosta jouduttiin pienentämään 4,8 %:lla (27/565) potilaista, ja hoito jouduttiin lopettamaan pysyvästi 0,9 %:lla (5/565) potilaista.

Pediatriset potilaat

AUGTYRO-valmisteen turvallisuutta arvioitiin avoimessa, vaiheen I/II, yhden hoitohaaran ja usean kohortin CARE-monikeskustutkimuksessa 38 pediatrisella potilaalla (22 pediatria potilasta oli < 12-vuotiaita, 14 pediatria potilasta oli 12–17-vuotiaita ja 2 potilasta oli ≥ 18-vuotiaita), joiden tauti oli edennyt tai metastasoitunut ja joiden kasvaimet olivat *ALK*- tai *ROS1*-positiivisia tai ilmensivät *NTRK1*-3-geenifuusiota. Kasvain oli *NTRK*-positiivinen yhteensä 7 potilaalla niistä 14 potilaasta, jotka olivat 12–17-vuotiaita.

Pediatrisissa potilaissa havaitut haittavaikutukset olivat yleisyydeltään ja voimakkuudeltaan verrattavissa aikuispotilaissa havaittuihin haittavaikutuksiin lukuun ottamatta luunmurtumia, jotka olivat yleisempiä pediatrisilla potilailla (18,4 %) kuin aikuisilla (3,5 %). Aikuisilla ja pediatrisilla potilailla raportoiduissa haittavaikutuksissa ei ollut eroja, eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu. Aikuisilla raportoituja tapahtumia esiintyy myös lapsilla ja nuorilla. Pediatrisilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat ummetus, väsymys ja päänsärky. Pediatrisilla potilailla yleisimmät asteen ≥ 3 haittavaikutukset olivat painonnousu, ripuli ja luunmurtumat.

Ikäkkäät potilaat

AUGTYRO-hoitoa saaneista 565 potilaasta 25 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 6 % oli vähintään 75-vuotiaita. Haittavaikutusten yleisyys oli pääsääntöisesti samaa luokkaa < 65-vuotiailla ja ≥ 65-vuotiailla potilailla. Vakavien haittavaikutusten yleisyydet olivat suuremmat 65–75-vuotiailla potilailla (48 %) ja ≥ 75-vuotiailla potilailla (63 %) verrattuna 18–65-vuotiaisiin potilaisiin (37 %). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ≥ 65-vuotiailla potilailla olivat keuhkokuume, dyspnea ja pleuraeffuusio. Hoito jouduttiin lopettamaan useammin 65–75-vuotiailla potilailla (16 %) ja ≥ 75-vuotiailla potilailla (23 %) verrattuna 18–65-vuotiaisiin potilaisiin (9 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

AUGTYRO-valmisteen yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia. Yliannostuksen oireita ei ole vahvistettu. Yliannostustapauksessa lääkärin tulee antaa tavanomaista elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX28.

Vaikutusmekanismi

Repotrektinibi on proto-onkogeeni-proteiini-tyrosiinikinaasi *ROS1*:n, tropomyosiinireseptorityrosiinikinaasien TRKA, TRKB, TRKC sekä anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) estäjä (IC_{50} = 0,05–1,04 nM).

Fuusioproteiinit, joissa on *ROS1*- tai TRK-domeeneja, voivat edistää tuumorigeenisuutta hyperaktiivisella alavirran puoleisia signaalintireittejä, minkä seurauksena solut alkavat lisääntyä

hallitsemattomasti. Repotrektrinibin on osoitettu estävän *in vitro* ja *in vivo* useita ihmisen syöpäsolulinjoja, jotka ilmentävät kohteena olevia fuusioituneita onkogeeneja *ROS1*, *TRKA*, *TRKB* ja *TRKC* sekä vastaavia mutaatioita (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, *TRKA*^{G595R}, *TRKB*^{G639R}, *TRKC*^{G623R}). Repotrektrinibi sitoutuu ATP:n sitoutumistaskun reunan sisäpuolelle ja välttää steerisen interferenssin, jota syntyy sekä liuosrintamassa (solvent front mutation) että portinvartijageenissä tapahtuneista mutaatioista.

Sydämen elektrofysiologinen tutkimus

Vaiheen 2 TRIDENT-1-tutkimukseen osallistuneiden ja AUGTYRO-hoitoa suositusannoksella (ei tiedetty, olivatko potilaat paastonneet vai eivät) saaneiden potilaiden (n = 334) EKG-tietojen analysointi osoitti, että lähtötilanteeseen verrattun keskimääräisen QTcF:n muutoksen (Δ QTcF) 90 prosentin luottamusvälin yläraja ylitti 10 millisekuntia (ms) muutamien aikapisteiden arvioissa, mutta pysyi tasolla < 20 ms.

TRIDENT-1-tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli suurentunut riski QTc-ajan pidentymiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Repotrektrinibin tehoa aikuispotilailla, joilla on *ROS1*-positiivisia tai *NTRK1-3*:n geenifuusiota ilmentäviä kiinteitä kasvaimia, arvioitiin avoimessa, vaiheen I/II, yhden hoitohaaran ja usean kohortin kliinisessä monikeskustutkimuksessa (TRIDENT-1). Potilaiden repotrektrinibiannokset ja annosten ottamistiheys vaihtelivat (156 potilasta [91 %] sai 160 mg repotrektrinibia suun kautta kerran vuorokaudessa ensimmäisten 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg repotrektrinibia suun kautta kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvasteosuus (Overall Response Rate, ORR). Sökkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi kokonaisvasteosuuden kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien version 1.1 (RECIST 1.1) mukaisesti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (Duration of Response, DOR), sökkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon RECIST 1.1:n mukaan arvioima etenemättömyysaika (Progression Free Survival, PFS) ja kokonaisuudessaan (Overall Survival, OS). Sökkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi intrakraniaalisen vasteen muokatun RECIST 1.1:n mukaisesti. Kasvaimet kuvattiin ja arvioitiin vähintään 8 viikon välein.

ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Repotrektrinibin tehoa arvioitiin aikuispotilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut *ROS1*-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Tämä alaryhmä koottiin TRIDENT-1-tutkimuksen vaiheesta I/II. Edellytyksenä oli, että ECOG-toimintakykyluokka on ≤ 1 , että tauti on RECIST 1.1:n mukaan mitattavissa ja että seuranta-aika ensimmäisen annoksen jälkeen oli ≥ 8 kuukautta. *ROS1*-fuusiot määritettiin kasvainnäytteistä prospektiivisesti paikallisissa laboratorioissa NGS (Next-Generation Sequencing) -sekvensoinnin, polymeraasiketjureaktion (PCR) ja FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridisation) -testien avulla. Jokainen paikallislaboratoriossa FISH-testein todettu kasvaimen *ROS1*-positiivisuus vahvistettiin keskuslaboratoriossa analyttisesti validoidulla NGS-sekvensoinnilla. *ROS1*-fuusiot tunnistettiin 57 %:lla potilaista NGS-sekvensoinnilla, 22 %:lla FISH-testeillä ja 21 %:lla polymeraasiketjureaktiolla. Kaikki potilaat arvioitiin lähtötilanteessa keskushermoston leesioden suhteen.

Potilaita, joita ei ollut aiemmin hoidettu *ROS1*-estäjällä, oli 121. Tässä joukossa iän mediaani oli 57 vuotta (vaihteluväli: 28–93 vuotta), ja 23 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 % oli vähintään 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli naisia (56 %). Aasialaisia oli 60 % ja valkoihoisia 30 %. Potilaista 63 % ei ollut koskaan tupakoinut. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (38 %) tai 1 (62 %). Lähtötilanteessa tauti oli metastasoitunut 92 %:lla potilaista, 25 %:lla oli sökkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan keskushermostometastaaseja, 97 %:lla oli adenokarsinooma ja 26 % potilaista oli saanut paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitoon platinapohjaista kemoterapiaa.

Yhteensä 107 potilasta oli saanut aiemmin yhtä *ROS1* TKI -hoitoa (kritisotinibi 77 %, entrekutinibi 21 % ja seritinibi 3 %) ilman platinapohjaista kemoterapiaa. Tässä joukossa iän mediaani oli 57 vuotta (vaihteluväli: 33–81 vuotta), ja 29 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 8 % oli vähintään 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli naisia (74 %). Aasialaisia oli 42 % ja valkoihoisia 49 %. Potilaista 68 % ei ollut koskaan tupakoinut. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (34 %) tai 1 (66 %). Lähtötilanteessa tauti oli metastasoitunut 98 %:lla potilaista, 40 %:lla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan keskushermostometastaaseja ja 96 %:lla oli adenokarsinooma.

Tulokset tehosta on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Tulokset tehosta *ROS1*-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioinnin mukaan

Tehon parametrit	Ei aiempaa <i>ROS1</i> :n estäjähoitoa (N = 121)	Saanut aiempaa <i>ROS1</i> :n estäjähoitoa (N = 107)
Vahvistettu kokonaisvasteosuus (%) (95 %:n luottamusväli)	77 (68–84)	49 (39–59)
Täydellinen vaste (CR), N (%)	15 (12)	8 (8)
Osittainen vaste (PR), N (%)	78 (65)	44 (41)
Vasteen keston mediaani (mDOR) (kk) (95 %:n luottamusväli)	33,6 (25,5–EA)	14,8 (7,6–EA)
Vaihteluväli (kk)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	77 (68–86)	53 (38–68)
18 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	70 (60–80)	44 (27–61)
24 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	64 (52–75)	38 (19–56)

Vasteen keston arvot perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin.

Seuranta-aika oli vähintään 7 kuukautta.

+ tarkoittaa, että vaste jatkuu.

EA: ei arvioitavissa

Ajan mediaani vasteen saavuttamiseen oli 1,84 (vaihteluväli: 1,5–7,4) kuukautta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, ja 1,84 (vaihteluväli: 1,6–22,1) kuukautta potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet TKI-hoitoa.

Niistä 121 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, 14 potilaalla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan mitattavissa olevia keskushermostometastaaseja lähtötilanteessa (4 potilaalle tehtiin keskushermostotoimenpide 60 päivän sisällä tutkimushoidon ensimmäisestä annoksesta), ja intrakraniaalinen vaste havaittiin 12 potilaalla (täydellinen vaste 3 potilaalla ja osittainen vaste 9 potilaalla). Intrakraniaalinen kokonaisvasteosuus oli 86 % (95 %:n luottamusväli: 57–98). Niistä 107 potilaasta, jotka olivat aiemmin saaneet TKI-hoitoa mutta eivät platinapohjaista kemoterapiaa, 23 potilaalla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan mitattavissa olevia keskushermostometastaaseja lähtötilanteessa (7 potilaalle tehtiin keskushermostotoimenpide 60 päivän sisällä tutkimushoidon ensimmäisestä annoksesta), ja intrakraniaalinen vaste havaittiin 10 potilaalla (täydellinen vaste 2 potilaalla ja osittainen vaste 8 potilaalla). Intrakraniaalinen kokonaisvasteosuus oli 44 % (95 %:n luottamusväli: 23–66).

35 *ROS1*-potilaalla, jotka olivat aiemmin saaneet TKI-hoitoa ja joilla oli liuosrintamamutaatio, kokonaisvasteosuus (ORR) oli 51,4 % (95 %:n luottamusväli: 34,0–68,6).

NTRK-geenifuusiopositiiviset kiinteät kasvaimet

Repotrektrinibin tehoa arvioitiin potilailla, joilla oli paikallisesti edenneitä (leikkaushoitoon, sädehoitoon tai monimuotoiseen hoitoon soveltumattomia) tai metastasoituneita, *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia. Ryhmä koottiin tutkimuksen vaiheesta I/II. Edellytyksenä oli, että ECOG-toimintakykyluokka on ≤ 1 , että tauti on RECIST 1.1:n mukaan mitattavissa ja että seuranta-aika ensimmäisen annoksen jälkeen oli ≥ 8 kuukautta. *NTRK*-geenifuusioiden määrittettiin kasvainnäytteistä prospektiivisesti paikallisissa laboratorioissa NGS-sekvensoinnin, polymeerasiketjureaktion (PCR) tai FISH-testien avulla. Kaikki paikallislaboratoriossa FISH-testein todetut *NTRK1-3*-geenifuusiopositiiviset kasvaimet vahvistettiin keskuslaboratoriossa analyttisesti validoidulla NGS-sekvensoinnilla. *NTRK*-fuusiot tunnistettiin 96 %:lla potilaista NGS-sekvensoinnilla, 2,5 %:lla FISH-testeillä ja 1,7 %:lla polymeerasiketjureaktiolla. Kaikki potilaat arvioitiin lähtötilanteessa keskushermoston leesioiden suhteen.

Potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, oli 51 tutkimuksen vaiheessa I/II. Tässä joukossa iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli: 25–84 vuotta), ja 41 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 12 % oli vähintään 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli naisia (53 %). Aasialaisia oli 51 % ja valkoihoisia 25 %. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (45 %) tai 1 (55 %). Lähtötilanteessa tauti oli metastasoitunut 96 %:lla potilaista ja 20 %:lla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan keskushermostometastaaseja. Yleisimmät kasvaimet olivat ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (53 %), kilpirauhassyöpä (12 %), sylkirauhassyöpä (10 %) ja pehmytkudossarkooma (6 %).

TKI-hoitoa aiemmin saaneita potilaita oli 69 tutkimuksen vaiheessa I/II. Näistä potilaista 17 % oli saanut aikaisemmin kahta TKI-hoitoa, 52 % oli saanut larotrektrinibia ja 46 % oli saanut entrektrinibia. Iän mediaani oli 56 vuotta (vaihteluväli: 18–81 vuotta), ja 36 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 7 % oli vähintään 75-vuotiaita. Potilaista naisia oli 48 %, aasialaisia 30 % ja valkoihoisia 58 %. Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (39 %) tai 1 (61 %). Lähtötilanteessa tauti oli metastasoitunut 91 %:lla potilaista ja 23 %:lla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvion mukaan keskushermostometastaaseja. Yleisimmät kasvaimet olivat ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (25 %), sylkirauhassyöpä (17 %), pehmytkudossarkooma (15 %) ja kilpirauhassyöpä (10 %).

Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi kokonaisvasteosuuden (ORR) ja vasteen keston (DOR) RECIST 1.1:n mukaisesti. Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi intrakraniaalisen vasteen muokatun RECIST 1.1:n mukaisesti. Kasvaimet kuvattiin ja arvioitiin vähintään 8 viikon välein. Tehon ensisijaisessa populaatiossa oli 51 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, ja 69 potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin yhtä TKI-lääkettä. Tulokset tehosta, kun seuranta-aika oli vähintään 8 kuukautta, on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioimat tulokset kokonaistehosta aikuisilla, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kasvaimia

Tehon parametrit	Ei aiempaa TKI-hoitoa (n = 51)	Saanut aiemmin TKI-hoitoa (n = 69)
Vahvistettu kokonaisvasteosuus (%) (95 %:n luottamusväli)	59 (44–72)	48 (36–60)
Täydellinen vaste, N (%)	8 (16)	2 (3)
Osittainen vaste, N (%)	22 (43)	31 (45)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	EA (EA–EA)	9,8 (7,36–12,98)
Vaihteluväli (kk)	0,0+ – 43,9+	1,8–26,5+
6 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	92,9 (83,3–100,0)	72,7 (57,5–87,9)

Tehon parametrit	Ei aiempaa TKI-hoitoa (n = 51)	Saanut aiemmin TKI-hoitoa (n = 69)
9 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	89,1 (77,5–100,0)	62,8 (46,0–79,6)
12 kuukauden vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	89,1 (77,5–100,0)	41,6 (23,8–59,3)

95 %:n luottamusvälit on saatu Kaplan-Meierin menetelmällä käyttäen Greenwoodin varianssiestimaattoria.

Vasteen keston arvot perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin.

Seuranta-aika oli vähintään 8 kuukautta.

+ tarkoittaa, että vaste jatkuu

EA: ei arvioitavissa

Ajan mediaani vasteen saavuttamiseen oli 1,8 (vaihteluväli: 1,6–7,3) kuukautta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, ja 1,9 (vaihteluväli: 1,7–3,7) kuukautta potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet TKI-hoitoa.

Niillä aiemmin NTRK TKI -hoitoa saaneilla 30 potilaalla, joilla oli liuosrintamamutaatio lähtötilanteessa, kokonaisvasteisuus (ORR) oli 53 % (95 %:n luottamusväli: 34,3–71,7).

Kokonaisvasteisuus (ORR) ja vasteen kesto (DOR) aikuispotilailla, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia, on esitetty kasvaintyyppittäin seuraavassa taulukossa 7.

Taulukko 7: Tulokset tehosta potilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia mutta jotka eivät olleet saaneet aiempaa TKI-hoitoa

Kasvaimen tyyppi	Potilaita (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 %:n luottamusväli	Vaihteluväli (kk)
Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä	27	17 (63,0)	42,4–80,6	0,0+ – 31,3+
Kilpirauhassyöpä	6	6 (100,0)	54,1–100,0	4,7–43,9+
Sylkirauhassyöpä	5	4 (80,0)	28,4–99,5	12,9+ – 31,4+
Pehmytkudossarkooma	3	1 (33,3)	0,8–90,6	14,7+
Muu*	3	SD, SD, SD	–	–
Kolorektaalisyöpä	2	CR, SD	–	7,5+
Rintasyöpä	2	PD, PD	–	–
Glioblastooma	1	SD	–	–
Kolangiokarsinoma	1	PD	–	–
Perifeerinen hermotuppikasvain	1	PR	–	23,0+

* Ruokatorvisyöpä, eturauhassyöpä ja pään ja kaulan alueen syöpä

PD (progressive disease) = etenevä tauti; PR (partial response) = osittainen vaste; SD (stable disease) = vakaa tauti

+ tarkoittaa, että vaste jatkuu

Taulukko 8: Tulokset tehosta potilailla, joilla oli *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia ja joka olivat saaneet aiempaa TKI-hoitoa

Kasvaimen tyyppi	Potilaita (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 %:n luottamusväli	Vaihteluväli (kk)
Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä	17	9 (52,9)	27,8–77,0	1,9–23,0+
Sylkirauhassyöpä	12	9 (75,0)	42,8–94,5	3,7–26,5+
Pehmytkudossarkooma	10	1 (10,0)	0,3–44,5	5,6
Kilpirauhassyöpä	7	2 (28,6)	3,7–71,0	2,0–9,6
Muu*	5	2 (40,0)	5,3–85,3	11,0+ – 14,8+

Kasvaimen tyyppi	Potilaita (N = 69)	ORR		DOR Vaihteluväli (kk)
		n (%)	95 %:n luottamusväli	
Kolorektaalisyöpä	4	2 (50,0)	6,8–93,2	9,2–17,5
Glioblastooma	3	1 (33,3)	0,8–90,6	23,5
Neuroendokriininen kasvain	3	3 (100,0)	29,2–100,0	5,5–9,1
Haimasyöpä	3	PD, PD, SD	–	–
Kolangiokarsinooma	2	PR, PD	–	1,8
Perifeerinen hermotuppikasvain	2	PR, PR	–	5,5–11,1
Rintasyöpä	1	PR	–	15,6+

* Sisältää sappirakon syövän, kohdunkaulan syövän, ruoansulatuskanavan stroomakasvaimen, mukoepidermoidin ja tuntemattoman primaarisyövän

PD (progressive disease) = etenevä tauti; PR (partial response) = osittainen vaste; SD (stable disease) = vakaa tauti

+ tarkoittaa, että vaste jatkuu

Koska *NTRK*-geenifuusiopositiiviset syövät ovat harvinaisia, tutkittavien potilaiden kasvaimet edustivat eri tyyppisiä ja eräiden kasvaintyyppien edustus oli suppea, minkä vuoksi kasvaintyyppikohtaisissa ORR-estimaateissa on epävarmuutta. Koko populaation ORR ei välttämättä vastaa jonkin tietyn kasvaintyyppin odotettavissa olevaa vastetta.

Avoimessa, vaiheen I/II, yhden hoitohaaran ja usean kohortin CARE-monikeskustutkimuksessa arvioitiin AUGTYRO-hoitoa pediatriisilla potilailla, joilla oli paikallisesti edenneitä tai metastasoituneita ja *NTRK*-muutoksia ilmentäviä kasvaimia. Tehoa arvioitiin potilailla, jotka saivat AUGTYRO-valmistetta suun kautta joko 160 mg kerran vuorokaudessa tai 160 mg kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg kahdesti vuorokaudessa tai aikuisen annosta vastaavan annoksen, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Edellytyksenä oli, että Lansky:n pisteet (< 16-vuotiailla) tai Karnofsky:n pisteet (≥ 16-vuotiailla) olivat vähintään 50 ja että tauti oli mitattavissa RECIST 1.1 -kriteerien tai RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) -kriteerien perusteella. Potilaat, joilla oli keskushermoston primaarikasvain tai keskushermostometastaaseja, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos neurologinen tila oli vakaa ja steroidiannos oli muuttumaton tai pienenevä vähintään 14 vuorokautta ennen tutkimukseen osallistumista.

NTRK1-3-geenifuusioiden määrittäminen kasvainnäytteistä prospektiivisesti paikallisissa laboratorioissa NGS-sekvensoinnin, polymeerasiketjureaktion (PCR) tai FISH-testien avulla. Kaikki paikallislaboratoriossa FISH-testein todetut *NTRK*-geenifuusiopositiiviset kasvaimet on vahvistettava retrospektiivisesti keskuslaboratoriossa analyttisesti validoidulla NGS-sekvensoinnilla.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaisvasteisuus (ORR) sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon RECIST 1.1:n tai RANO:n mukaan arvioimana, ja toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DOR) ja etenemättömyysaika (PFS) sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon RECIST 1.1:n tai RANO:n mukaan arvioimana ja kokonaiselossaolo (OS). Kasvaimet kuvattiin ja arvioitiin vähintään 8 viikon välein.

Kolmellatoista *NTRK*-geenifuusiopositiivisella pediatriisella potilaalla (ikä 1–15 vuotta; 12–17-vuotiaita potilaita oli 5) oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon mukaan mitattavissa oleva tauti lähtötilanteessa, ja heillä oli CARE-tutkimuksessa arvioitu vähintään yksi kuvantamistutkimus lähtötilanteen jälkeen. Näistä potilaista 5 ei ollut saanut aiempaa *NTRK* TKI -hoitoa (3 keskushermostokasvainta ja 2 kiinteää kasvainta) ja 8 oli saanut aiemmin *NTRK* TKI -hoitoa (3 keskushermostokasvainta ja 5 kiinteää kasvainta).

Niistä 5 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TKI-hoitoa, täydellisen vasteen saavutti yksi potilas ja osittaisen vasteen saavutti 2 potilasta. Niistä 8 potilaasta, jotka olivat aiemmin saaneet TKI-hoitoa, osittaisen vasteen saavutti 2 potilasta.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset AUGTYRO-valmisteen käytöstä *NTRK*-geenifuusiopositiivisten paikallisesti edenneiden tai metastasoitujen kiinteiden kasvainten hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Repotrektinibin farmakokineettiset parametrit on selvitetty potilailla, joilla on *NTRK*-geenifuusiopositiivisia kiinteitä kasvaimia tai *ROS1*-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, sekä terveillä tutkittavilla. Repotrektinibin huippupitoisuus (C_{max}) ja AUC_{0-inf} suurenevät suunnilleen samassa suhteessa annoksen kanssa (mutta vähemmän kuin lineaarisesti), ja C_{max} -käyrän arvioitu jyrkkyys oli 0,78 ja AUC_{0-inf} -käyrän 0,70 kerta-annosalueella 40–240 mg. Farmakokineettisen vakaan tilan saavuttaminen oli CYP3A4:n autoinduktion takia ajasta riippuvainen. Vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus (C_{avg}) kahdesti vuorokaudessa otetulla 160 mg:n annoksella vastaa 160 mg:n kerta-annoksen ottamisen jälkeistä C_{avg} -arvoa.

Repotrektinibin vakaan tilan geometrisen keskiarvon (CV-%) C_{max} on arviolta 572 ng/ml (38,3 %), C_{min} on 158 ng/ml (57,7 %) ja C_{avg} (AUC_{0-12h} jaettuna antovälillä) on 347 ng/ml (42,3 %), kun kahdesti vuorokaudessa otetaan 160 mg:n annos.

Imeytyminen

Kun repotrektinibi otettiin suun kautta suurenevinä kerta-annoksina annosvälillä 40–240 mg, repotrektinibi imeytyi nopeasti ja C_{max} saavutettiin noin 2–3 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, kun annos otettiin tyhjään vatsaan. Repotrektinibin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden geometrinen keskiarvo (CV-%) on 45,7 % (19,6 %).

Runsaasti rasvaa ja kaloreja sisältävä ateria (916 kaloria, 56 % rasvaa) suurensi repotrektinibin AUC_{0-inf} -arvoa noin 56 % ja C_{max} -arvoa 149 % suun kautta otetun 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen (annettiin 40 mg:n kapseleina). Eräässä toisessa tutkimuksessa runsaasti rasvaa ja kaloreja sisältävä ateria suurensi AUC_{0-inf} -arvoa 42 % ja C_{max} -arvoa 110 % suun kautta otetun 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen (annettiin 160 mg:n kapseleina). Samankaltaisia nousuja (AUC_{0-inf} 36 %:lla ja C_{max} 124 %:lla) todettiin niukasti rasvaa ja kaloreja sisältävän aterian yhteydessä.

Kun suun kautta oli otettu 40–160 mg:n kerta-annos runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, repotrektinibin huippupitoisuus saavutettiin noin 4–6 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Repotrektinibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 95,4-prosenttisesti *in vitro*. Veren ja plasman suhde oli 0,56 *in vitro*. Nimellisen jakautumistilavuuden (V_z/F) geometrinen keskiarvo (CV-%) oli syöpäpotilailla 432 l (55,9 %) suun kautta otetun 160 mg:n repotrektinibikerta-annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Repotrektinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Se muodostaa hydroksyloituneita metaboliitteja, mitä seuraa toissijainen glukuronidaatio. Yhdenkään metaboliitin osuus verenkierron lääkeperäisestä kokonaisradioaktiivisuudesta ei ylittänyt 10:tä prosenttia.

Eliminaatio

Repotrektrinibin eliminaatio on CYP3A4:n autoinduktion takia ajasta riippuvainen.

Suun kautta otetun 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen nimellisen oraalisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo (CV-%) oli syöpäpotilailla 15,9 l/h (45,5 %). Populaatiofarmakokineettisen (popPK) analyysin mukaan syöpäpotilailla kerta-annoksen keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli arviolta 68,6 (29,6) tuntia ja vakaan tilan terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) arviolta 44,5 (20,8) tuntia.

Yhden suun kautta otetun [^{14}C]-merkityn 160 mg:n repotrektrinibiannoksen jälkeen radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan 4,84 % (0,56 % muuttumattomana) ja ulosteeseen 88,8 % (50,6 % muuttumattomana).

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä (eGFR CKD-EPI-kaavalla laskettuna 60–90 ml/min, $n = 139$) tai keskivaikea (eGFR CKD-EPI-kaavalla laskettuna 30–60 ml/min, $n = 27$) munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut repotrektrinibin puhdistumaan. Repotrektrinibia ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaisten vajaatoiminta on vaikea (eGFR CKD-EPI-kaavalla laskettuna < 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,0$ – $1,5$ kertaa viitevälin yläraja tai ASAT $>$ viitevälin yläraja, $n = 59$) ei vaikuttanut repotrektrinibin puhdistumaan. Repotrektrinibin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on keskivaikea (kokonaisbilirubiini $> 1,5$ – 3 kertaa viitevälin yläraja) tai vaikea (kokonaisbilirubiini > 3 kertaa viitevälin yläraja).

Iän, ruumiinpainon, rodun ja sukupuolen vaikutukset

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä repotrektrinibin farmakokinetiikassa ei tunnistettu kliinisesti merkityksellisiä eroja sukupuolen, iän (18–93 vuotta), ruumiinpainon (39,5–169 kg) tai rodun (aasialainen ja valkoihoinen) perusteella aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tietoja oli saatavilla vähintään 12-vuotiaista pediatrisista potilaista ($n = 13$, ikä 13–15 vuotta, ruumiinpaino 46,4–76,7 kg). Populaatiofarmakokineettisten simulaatioiden perusteella vähintään 12-vuotiaiden nuorten systeeminen altistus on samaa luokkaa kuin aikuispotilailla, silloin kun heille annetaan aikuisen annosta vastaavasti 160 mg kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg kahdesti vuorokaudessa.

In vitro -tutkimukset

CYP-entsyymit: Repotrektrinibi on CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C19:n ja CYP2C9:n indusori ja CYP3A4:n/CYP3A5:n (maha-suolikanava), CYP2C8:n ja CYP2C9:n estäjä.

Muut metaboliareitit: Repotrektrinibi on UGT1A1:n estäjä.

Kuljettajaproteiinijärjestelmät: Repotrektrinibi on P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n, MATE1:n ja MATE2-K:n estäjä. Repotrektrinibi on P-gp:n substraatti ja potentiaalinen MATE2-K:n ja BCRP:n substraatti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Repotrektrinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Repotrektinibi ei ollut mutageeninen bakteereilla *in vitro* tehdyssä käänteisessä mutageenisuustestissä (Amesin testi).

Repotrektinibi aiheutti aneugeenisesti mikrotumamuodostumia ihmisen TK6-lymfoblastisoluihin *in vitro* ja rotan luuytimessä *in vivo*, kun nimellisannos oli > 100 mg/kg. Altistus, jolla ei saatu eläimillä merkitsevää vastetta (NOEL-arvo) aneugeenisuudelle, oli noin 3,4-kertainen verrattuna ihmiselle suositellulla hoitoannoksella aikaansaattavaan altistukseen (AUC-arvon perusteella).

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyssä alustavassa alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa tiineenä olevilla rotilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia ja vaikutuksia alkioon/sikiöön (sikiön ulkoisina epämuodostumina takaraajojen malrotaatio ja sikiöpainon aleneminen) ja emoon (ihon ruvettumista ja hankaumia kaulan ja rintakehän alueella ja ruumiinpainon nousua) altistuksilla, jotka vastasivat alle 2-kertaista altistusta ihmiselle suositellusta hoitoannoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden.

Repotrektinibilla ei ole tehty varsinaisia hedelmällisyystutkimuksia. Rotilla ja apinoilla tehdyissä yleisissä toksikologisissa tutkimuksissa ei havaittu urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia millään tutkitulla annostasolla, jotka vastasivat urosrotilla enintään 2-kertaista altistusta ja naarasrotilla 2,6-kertaista altistusta ja apinoilla altistuksia, jotka alittivat ihmiselle suositellusta hoitoannoksesta aiheutuvan altistuksen.

Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevat tutkimukset

Toistuvan altistuksen toksisuutta tutkittiin antamalla rotille repotrektinibia suun kautta päivittäin enintään 3 kuukauden ajan. Rotilla havaitut päätöksisuudet altistustasoilla, jotka olivat < 3-kertaisia ihmisen altistukseen suhteutettuina, olivat ihon ruvet/haavaumat, keskushermostovaikutukset (kuten ataksia ja vapina), veren punasolumäärää koskevien parametrien pieneneminen ja luuytimen solumäärän pieneneminen.

Apinoilla havaitut pääasialliset toksisuudet kliinisen altistuksen alittavilla altistustasoilla olivat emeesi, vetiset ulosteet, minimaalinen subakuutti/krooninen tulehdus ja/tai minimaalinen tai lievä paksusuolen limarauhasen hyperplasia sekä veren punasolumäärää koskevien parametrien pieneneminen. Ihon haavaumien katsottiin johtuvan *NTRK*:n estosta, josta seuraa tunnottomuutta ja ruumiinvamma.

Nuorilla rotilla tehty toksisuustutkimukset

Kokonaisuudessaan nuorille rotilla annettiin repotrektinibia ja niitä arvioitiin toistuvan altistuksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa enintään 58 päivän ajan (alkaen 12:nnestä syntymän jälkeisestä päivästä [PND 12] päivään PND 70 saakka). Keskushermostovaikutuksiin liittyvää kuolleisuutta havaittiin PND 13–PND 15 (vastaa suunnilleen imeväisikäistä lasta) altistustasoilla, jotka olivat $\geq 1,5$ -kertaisia aikuisen ihmisen altistukseen suhteutettuina. Altistustasoilla, jotka olivat $\geq 0,1$ -kertaisia aikuisen ihmisen altistukseen suhteutettuina, havaittiin kasvun heikentymistä (ruumiinpainon alenemista, ruoankulutuksen vähenemistä ja reisiluun pituuden lyhentymistä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti

Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti (vain 160 mg kova kapseli)

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen (E133) (vain 160 mg kova kapseli)

Painoväri (40 mg kova kapseli)

Shellakka (E904)
Indigotiini (E132)

Painoväri (160 mg kova kapseli)

Shellakka (E904)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen kierteillä varustettu kaksiosainen turvasuljin.

Yksi pahvikoteloon pakattu purkki sisältää 60 kovaa kapselia.
Yksi pahvikoteloon pakattu purkki sisältää 120 kovaa kapselia.

Yksi pahvikotelo sisältää yhden purkin.

AUGTYRO 160 mg kovat kapselit

Läpinäkyvä PVC-/polyklooritrifluorieteeniläpipainopakkaus, jossa on painamalla puhkaistava alumiinitausta.

Pakkauksessa on 20 tai 60 kovaa kapselia 10 kappaleen läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Augtyro 40 mg kovat kapselit
EU/1/24/1883/001 (60 kapselia)
EU/1/24/1883/002 (120 kapselia)

Augtyro 160 mg kovat kapselit
EU/1/24/1883/003 (20 kapselia)
EU/1/24/1883/004 (60 kapselia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Repotrektrinibin histologiasta riippumaton teho, teho resistenssimutaatioista huolimatta sekä intrakraniaaliset vasteet aikuisilla vaativat lisävahvistusta, ja siksi myyntiluvan haltijan on toimitettava käynnissä olevan vaiheen 1/2 TRIDENT-1-tutkimuksen lopullinen kliininen tutkimusraportti (kaikista kohorteista).	Q1 2029
Myyntiluvan haltija jatkaa tutkimusta repotrektrinibin tehosta ja pitkän aikavälin turvallisuudesta pediatriisilla potilailla, joilla on <i>NTRK</i> -geenifuusiota ilmentäviä kiinteitä kasvaimia, ja toimittaa lopulliset turvallisuus- ja tehoanalyysin tulokset käynnissä olevasta CARE-tutkimuksesta (Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumour Activity Study of repotrectinib in Paediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harbouring <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , or <i>NTRK1-3</i> Alterations).	Q4 2030

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit
repotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg repotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kova kapseli

60 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

AUGTYRO 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit
repotrektiinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg repotrektiinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kova kapseli

60 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUGTYRO 160 mg kovat kapselit
repotrekiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 160 mg repotrekiniibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kova kapseli

20 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

AUGTYRO 160 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUGTYRO 160 mg kapselit
repotrektinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit AUGTYRO 160 mg kovat kapselit repotrektinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AUGTYRO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AUGTYRO-valmistetta
3. Miten AUGTYRO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AUGTYRO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AUGTYRO on ja mihin sitä käytetään

Mitä AUGTYRO on

AUGTYRO on syöpälääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on repotrektinibi.

Mihin AUGTYRO-valmistetta käytetään

AUGTYRO-valmistetta käytetään

- aikuisille, joilla on niin sanottu ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joka johtuu *ROS1*-geenin muutoksesta
- aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille, joilla on eri puolilla kehoa kiinteitä kasvaimia (syöpä), jotka johtuvat *NTRK*-geenin muutoksesta.

ROS1-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

AUGTYRO-valmistetta voidaan käyttää, kun

- testi osoittaa, että syöpäsoluissa on muutos niin sanotussa *ROS1*-geenissä (lisätietoja on jäljempänä kohdassa ”Miten AUGTYRO toimii”) ja
- syöpä on edennyt, esimerkiksi levinnyt muualle kehoon (metastasoitunut).

NTRK-geenifuusioposiitiiviset kiinteät syöpäkasvaimet

AUGTYRO-valmistetta voidaan käyttää, kun

- testi osoittaa, että syöpäsoluissa on muutos niin sanotussa *NTRK*-geenissä, ja syöpä on edennyt elimessä tai levinnyt muihin elimiin, tai jos syöpäkasvaimen poistaminen

- leikkauksella aiheuttaisi todennäköisesti vaikeita komplikaatioita (lisätietoja on jäljempänä kohdassa ”Miten AUGTYRO toimii”) ja
- olet aiemmin saanut *NTRK*:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä tai
- et ole aiemmin saanut *NTRK*:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä eivätkä muut lääkkeet sovi sinulle.

Miten AUGTYRO toimii

AUGTYRO estää sellaisten valkuaisaineiden (proteiinien) toiminnan, jotka eivät toimi oikein, koska kyseisiä proteiineja valmistavassa *NTRK*- tai *ROS1*-geenissä on tapahtunut muutos. Tällaiset epänormaalit proteiinit voivat aiheuttaa syöpäsolujen lisääntymisen hallitsemattomasti. Kun AUGTYRO estää epänormaalien proteiinien toiminnan, syöpäsolujen lisääntyminen saattaa hidastua tai pysähtyä kokonaan, mikä auttaa kutistamaan syöpäkasvainta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat AUGTYRO-valmistetta

Älä ota AUGTYRO-valmistetta

- jos olet allerginen repotrektinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin alat ottaa AUGTYRO-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin otat AUGTYRO-valmistetta

- jos sinulla on lähiaikoina ollut heitehuimausta, muistamattomuutta, sekavuutta, aistiharhoja, mielentilan muutoksia tai jos lihaskoordinaatiosi on heikentynyt tai kävely on tuntunut kömpelöltä tai epävarmalta
- jos sinulla on joskus ollut joitain muita keuhko-oireita; kerro heti lääkärille, jos sinulla on uusia oireita tai oireesi pahenevat (esimerkiksi hengenahdistus, yskä tai kuume)
- jos sinulla on ollut luunmurtumia tai sinulla on sairaus, joka saattaa suurentaa luunmurtumien riskiä
- jos sinulla on maksavaivoja.

Muut lääkevalmisteet ja AUGTYRO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, joiden käyttöaihe on:

- immuunikato (AIDS) tai HIV-tartunta (esimerkiksi ritonaviiri, sakinaviiri, efavirentsi)
- sieni-infektiot (esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli)
- kouristuskohtauksien pysäyttäminen – (eli epilepsialääkkeet, esimerkiksi karbamatsepiini ja fenytoiini)
- tuberkuloosi (esimerkiksi rifampisiini)
- masennus (esimerkiksi bupropioni, fluvoksamiini tai rohdosvalmisteet, kuten mäkikuisma [*Hypericum perforatum*])
- syöpien hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esimerkiksi apalutamidi, everolimuusi)
- elimistön immuunijärjestelmän heikentäminen tai elinsiirteiden hylkimisen estäminen (esimerkiksi sirolimuusi, takrolimuusi, siklosporiini, sulfasalatsiini)
- tulehtuneet nivelet tai nivelen autoimmuunisairaus (nivelreuma) (metotreksaatti)
- vaikea kipu (esimerkiksi alfentaniili, fentanyl)
- korkea verenpaine (esimerkiksi verapamiili, nifedipiini, felodipiini, valsartaani)
- veren kolesterolipitoisuuden pienentäminen (esimerkiksi lovastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini)

- verensokeripitoisuuden pienentäminen (esimerkiksi repaglinidi, tolbutamidi, metformiini)
- refluksitauti (näristys) (esimerkiksi sisapridi, omepratsoli)
- veren hyytymisen ehkäiseminen (esimerkiksi varfariini, dabigatraanieteksilatti)
- sydänvaivat (esimerkiksi digoksiini, edoksabaani)
- allergiat (esimerkiksi feksofenadiini)
- raskaudenehkäisy (jos käytät ehkäisyyn suun kautta otettavaa hormonivalmistetta, sinun on käytettävä myös luotettavaa estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä [ks. kohta Raskaus ja imetys]).

AUGTYRO ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua äläkä syö greippiä tai pomeranssia AUGTYRO-hoidon aikana. Greippi ja pomeranssi saattavat suurentaa veren lääkepitoisuutta haitallisesti.

Raskaus ja imetys

Naiset ja ehkäisy

Vältä tämän lääkkeen ottamisen aikana raskaaksi tulemista, koska lääke voi vahingoittaa vauvaa. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Ei tiedetä, voiko AUGTYRO heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (ehkäisytablettien tai elimistöön asetettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden) tehoa. Jos käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, käytä lisäksi jotain toista luotettavaa ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää (esimerkiksi kondomia), ettei tulisi raskaaksi AUGTYRO-hoidon aikana eikä hoidon lopettamista seuraavien 2 kuukauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Miehet ja ehkäisy

Naispuolisen kumppanin on vältettävä raskaaksi tulemista niin kauan kuin otat tätä lääkettä, koska lääke voi vahingoittaa vauvaa. Jos naispuolinen kumppanisi voi tulla raskaaksi, käytä kondomia hoidon aikana ja vähintään hoidon lopettamista seuraavien 4 kuukauden ajan.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus

- Älä ota AUGTYRO-valmistetta, jos olet raskaana. Tämä johtuu siitä, että lääke saattaa vahingoittaa vauvaa.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri järjestää sinulle raskaustestin ennen AUGTYRO-hoidon aloittamista.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi hoidon aikana tai ennen kuin viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 2 kuukautta.

Imetys

Älä imetä, kun otat tätä lääkettä, koska ei tiedetä, erittykö AUGTYRO äidinmaitoon. Jos AUGTYRO erittyy äidinmaitoon, se voi vahingoittaa vauvaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

AUGTYRO voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. AUGTYRO voi aiheuttaa

- huimausta
- tasapainohäiriöitä tai koordinaation heikkenemistä
- pyörtymisen (tajunnanmenetys)

- väsymystä
- mielentilan muutoksia, sekavuutta ja aistiharhoja (hallusinaatioita)
- näön hämärtymisen.

Jos sinulle ilmaantuu edellä mainittuja oireita, älä aja ajoneuvolla tai polkupyörällä äläkä käytä koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet. Varmista lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, voitko ajaa ajoneuvoa, pyöräillä ja käyttää koneita.

AUGTYRO sisältää natriumia

AUGTYRO sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AUGTYRO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suosittelun annos on 160 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 14 päivän ajan ja sen jälkeen 160 mg kaksi kertaa vuorokaudessa niin kauan, kunnes lääkäri antaa sinulle uudet ohjeet.

Lääkäri saattaa ehdottaa pienempää annosta tai keskeyttää hoidon lyhyeksi aikaa hoitovasteesi mukaan. Jos annosta pienennetään, voit joutua ottamaan 120 mg:n annosta (kolme 40 mg:n kapselia) tai 80 mg:n annosta (kaksi 40 mg:n kapselia).

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten AUGTYRO-valmistetta otetaan

Ota AUGTYRO suun kautta joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Niele kapselit kokonaisina. Kapselia ei saa avata, murskata eikä pureskella, eikä kapselin sisältöä saa liuottaa.

Jos otat enemmän AUGTYRO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän AUGTYRO-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene suoraan sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa AUGTYRO-valmistetta

Jos annos jää ottamatta tai jos oksensit annoksen ottamisen jälkeen, ota seuraava annos lääkemääräyksen mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat AUGTYRO-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa AUGTYRO-valmistetta joka päivä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista otettuasi AUGTYRO-valmistetta:

- huimaus, sekavuus, mielentilan muutokset, aistiharhat (hallusinaatiot) tai muistihäiriöt (kognitiiviset häiriöt) tai lihaskoordinaation heikkeneminen tai kävelyn muuttuminen kömpelöksi tai epävarmaksi (ataksia)
- hengenahdistus (dyspnea), yskä, kuume tai keuhkojen arpeutumista aiheuttavat sairaudet
- nivelkipu, luukipu, epämuodostumat tai liikuntakyvyn muutokset, sillä nämä saattavat olla luunmurtumien merkkejä.

Lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoidon lyhyeksi aikaa tai lopettaa hoidon kokonaan.

Muut haittavaikutukset

Aikuiset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- keuhkojen infektiot
- elimistöön happea kuljettavien terveiden punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- heitehuimaus
- lihaskoordinaation heikkeneminen, epävarma kävely (ataksia)
- merkittävä ajattelumallien muutos (kognitiiviset häiriöt)
- tunnottomuuden ja kihelmöinnin kaltaiset tuntemukset (parestesia)
- tulehdus (turvotus ja punoitus) tai ääreishermostojen (muualla kuin aivoissa ja selkäytimessä olevat hermot) rappeutuminen, joka aiheuttaa tunnottomuutta, kihelmöintiä ja polttavaa tunnetta (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- unihäiriöt
- päänsärky
- makuaistin muuttuminen (dysgeusia)
- valonvälähdykset, näön hämärtyminen, valonarkuus, lasiaiskellujat, kaksoiskuvat (näköhäiriöt)
- hengenahdistus
- yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- ripuli
- lihasheikkous
- kipua jaloissa ja/tai käsivarsissa
- nivelsärky (artralgia)
- lihassärky (myalgia)
- selkäkipu
- kuume
- väsymys
- vähentynyt ruokahalu
- nilkkojen, jalkaterien ja käsien turpoaminen
- veren kreatiiniinipitoisuuden (lihaksissa esiintyvä entsyymi) suureneminen
- painonnousu
- aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasi-nimisten maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- erään entsyymin (virtsaehapon) suurentunut pitoisuus veressä (hyperurikemia)
- tulehdus ja arpeutumista aiheuttavat sairaudet keuhkoissa
- nestettä keuhkojen ympärillä (pleuraeffuusio)

- vatsakipu
- luunmurtumat
- gammaglutamyyli-transferaasi- tai alkalinen fosfataasi -nimisten maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen veressä
- lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen
- valkosolujen määrän väheneminen
- neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen
- kaatuminen.

Enintään 18-vuotiaat potilaat

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- elimistöön happea kuljettavien terveiden punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- lisääntynyt ruokahalu
- suuri veren kaliumpitoisuus
- erään entsyymin (virtsaehapon) suurentunut pitoisuus veressä (hyperurikemia)
- heitehuimaus
- lihaskoordinaation heikkeneminen, epävarma kävely (ataksia)
- merkittävä ajattelumallien muutos (kognitiiviset häiriöt)
- tunnottomuuden ja kihelmöinnin kaltaiset tuntemukset (parestesia)
- unihäiriöt
- päänsärky
- makuaistin muuttuminen (dysgeusia)
- valonvälähdykset, näön hämärtyminen, valonarkuus, lasiaiskellujat, kaksoiskuvat (näköhäiriö)
- hengenahdistus
- yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- ripuli
- vatsakipu
- luunmurtumat
- nivelsärky (artralgia)
- kuume
- väsymys
- veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden (lihaksissa esiintyvä entsyymi) suureneminen
- painonnousu
- lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen
- erään valkosolutyypin määrän väheneminen
- neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen
- aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasi-nimisten maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen veressä.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- keuhkojen infektiot
- tulehdus (turvotus ja punoitus) tai ääreishermoston (muualla kuin aivoissa ja selkäytimessä olevat hermot) rappeutuminen, joka aiheuttaa tunnottomuutta, kihelmöintiä ja polttavaa tunnetta (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- nestettä keuhkojen ympärillä (pleuraeffuusio)
- tunnottomuuden ja kihelmöinnin kaltaisia tuntemuksia huulissa, kielessä tai koko suussa (suun parestesia), lihassärky (myalgia)
- lihasheikkous
- kaatuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AUGTYRO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, purkissa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AUGTYRO sisältää

Vaikuttava aine on repotrekatinibi.

AUGTYRO 40 mg: yksi kapseli sisältää 40 mg repotrekatinibia.

AUGTYRO 160 mg: yksi kapseli sisältää 160 mg repotrekatinibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti (vain 160 mg kovat kapselit) (ks. kohta 2).
- *Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), briljanttisininen (E133) (vain 160 mg kovat kapselit).
- Painoväri (40 mg kovat kapselit): shellakka (E904) ja indigotiini (E132).
- Painoväri (160 mg kovat kapselit): shellakka ja titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (pakkauskoot)

AUGTYRO 40 mg kovat kapselit (kapselit) ovat valkoisia ja läpinäkymättömiä, ja niihin on painettu sinisellä ”REP 40”.

AUGTYRO 160 mg kovat kapselit (kapselit) ovat sinisiä ja läpinäkymättömiä, ja niihin on painettu valkoisella ”REP 160”.

AUGTYRO 40 mg on pahvikoteloon pakattu purkki, joka sisältää 60 tai 120 kovaa kapselia.

AUGTYRO 160 mg on pakattu läpipainopakkauksiin, joissa on 10 kovaa kapselia. Yksi pakkaus sisältää joko 20 tai 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

France

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

Polska

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

Portugal

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTELUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).