

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

AUGTYRO 40 mg hörð hylki
AUGTYRO 160 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

AUGTYRO 40 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af repotrectinibi.

AUGTYRO 160 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 160 mg af repotrectinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

AUGTYRO 40 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki af stærð nr. 0 (21,7 mm að lengd) með hvítan ógegnsæjan botn og hvítt ógegnsætt lok áletrað „REP 40“ með bláu bleki.

AUGTYRO 160 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki af stærð nr. 0 (21,7 mm að lengd) með bláan ógegnsæjan botn og blátt ógegnsætt lok áletrað „REP 160“ með hvítu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

AUGTYRO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið *ROS1* jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC).

AUGTYRO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga og barna 12 ára og eldri með langt gengin föst æxli sem tjá *NTRK* genasamruna og

- sem hafa áður fengið *NTRK*-hemil eða
- sem hafa ekki áður fengið *NTRK*-hemil og þar sem meðferðarkostir sem beinast ekki að *NTRK* veita takmarkaðan klínískan ávinning eða hafa verið fullreyndir (sjá kafla 4.4 og 5.1)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækna með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að hefja og hafa eftirlit með AUGTYRO meðferð.

Prófað fyrir ROS1

Val á sjúklingum til meðferðar með repotrectinibi byggt á jákvæðri ROS1 stöðu í lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð skal meta með CE-merktu *in vitro* greiningarprófi (IVD) sem hentar tilætluðum tilgangi. Ef CE-merkt IVD er ekki tiltækt skal nota annað gildað próf (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Prófað fyrir NTRK

Val á sjúklingum til meðferðar með repotrectinibi byggt á jákvæðri NTRK stöðu í föstum æxlum skal meta með CE-merktu *in-vitro* greiningarprófi (IVD) sem hentar tilætluðum tilgangi. Ef CE-merkt IVD er ekki tiltækt skal nota annað gildað próf (sjá kafla 4.1, 4.4 og 5.1).

Skammtar

ROS1 jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 160 mg af repotrectinibi einu sinni á dag í 14 daga, fylgt eftir með 160 mg af repotrectinibi tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn ágerist eða óásættanlegar eiturvekanir koma fram.

Föst æxli með NTRK genasamruna

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri er 160 mg af repotrectinibi einu sinni á dag í 14 daga, fylgt eftir með 160 mg af repotrectinibi tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn ágerist eða óásættanlegar eiturvekanir koma fram.

Skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist eða sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið skammt skal gefa næstu skammta samkvæmt áætlun. Ekki skal taka tvo skammta í einu.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Ráðlagðar skammtaminnkanir vegna aukaverkana koma fram í töflu 1:

Tafla 1: Ráðlagðar skammtaminnkanir vegna aukaverkana

Ávísaður skammtur	Skammtaminnkun	
	Í fyrsta sinn	Í annað sinn
160 mg einu sinni á dag	120 mg einu sinni á dag	80 mg einu sinni á dag
160 mg tvisvar á dag	120 mg tvisvar á dag	80 mg tvisvar á dag

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna tiltekinna aukaverkana koma fram í töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna tiltekinna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Áhrif á miðtaugakerfið	Óbærilegt Stig 2	- Fresta skal skammti þar til minna en eða jafnt og stig 1 eða upphafsgildi. - Halda skal áfram með sama eða minnkaðan skammt, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
	Stig 3	- Fresta skal skammti þar til minna en eða jafnt og stig 1 eða upphafsgildi. - Halda skal áfram með minnkaðan skammt.
	Stig 4	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt.
Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga	Öll stig	- Fresta skal skammti ef grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu. - Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt ef millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga er staðfest.

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Aðrar klínískt viðeigandi aukaverkanir	Óbærilegt, stig 2	- Fresta skal skammti þar til minna en eða jafnt og stig 1 eða upphafsgildi. - Halda skal áfram með sama eða minnkaðan skammt ef hjöðnun verður innan 4 vikna.
	Stig 3 eða 4	- Fresta skal skammti þar til aukaverkun hjaðnar eða batnar að stigi 1 eða upphafsgildi. - Halda skal áfram með sama eða minnkaðan skammt ef hjöðnun verður innan 4 vikna. - Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt ef aukaverkun hjaðnar ekki innan 4 vikna. - Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt við endurteknar aukaverkanir af stigi 4.

*Metið samkvæmt NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. AUGTYRO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta handa sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> 1,0$ til $1,5$ sinnum eðlileg efri mörk eða ASAT $>$ eðlileg efri mörk). AUGTYRO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín $> 1,5$ til 3 sinnum eðlileg efri mörk) eða verulega skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín > 3 sinnum eðlileg efri mörk) og AUGTYRO skal ekki notað hjá sjúklingum með meðalskerta/verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun AUGTYRO hjá börnum yngri en 18 ára með *ROS1* jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun AUGTYRO hjá börnum yngri en 12 ára með *NTRK* jákvæð föst æxli. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

AUGTYRO er til inntöku. Gleypa á hylkin í heilu lagi á sama tíma dags á hverjum degi. Hylkið má ekki opna, kremja, tryggja eða leysa upp innhald þess.

AUGTYRO má taka án tillits til máltíða (sjá kafla 5.2) en skal ekki tekið með greipaldini, greipaldinsafa eða beiskjuappelsínunum (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun á mismunandi tegundir krabbameins

Sýnt hefur verið fram á ávinning af AUGTYRO í einarma rannsóknum sem ná til fullorðinna sjúklinga (N = 88) með æxli sem hafa *NTRK* genasamrunann. Samkvæmt heildarsvörunartíðni og lengd svörunar í takmörkuðum fjölda æxlistegunda eru áhrif AUGTYRO jákvæð. Áhrifin geta verið mismikil eftir æxlistegund og genabreytingum sem einnig eru til staðar (sjá kafla 5.1).

Miðtaugakerfi

Greint hefur verið frá breiðu rófi aukaverkana á miðtaugakerfið hjá sjúklingum sem fengu AUGTYRO, þar á meðal sundli, ósamhæfðum hreyfingum og vitsmunaröskunum (sjá kafla 4.8).

Upplýsa skal sjúklinga um þessa áhættu sem fylgir AUGTYRO því hún getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki eða nota vélar ef þeir fá aukaverkanir tengdar miðtaugakerfinu (sjá kafla 4.7). Fresta skal skammti og halda svo áfram meðferð með sama eða minnkuðum skammti þegar aukaverkunin batnar eða hætta meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt byggt á alvarleika (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna einkenni millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu sem eru meðal annars mæði, hósti, önghljóð, brjóstverkur og -þrengsli og blóðhósti. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi einkenna í lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu. Fresta skal gjöf AUGTYRO hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu og hætta meðferð fyrir fullt og allt ef millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga er staðfest (sjá kafla 4.2).

Beinbrot

Tilkynnt hefur verið um beinbrot hjá fullorðnum og börnum sem fengið hafa AUGTYRO í klínískum rannsóknum. Hjá fullorðnum og börnum urðu sum brotin við byltu eða annars konar áverka á brotsvæðinu. Hjá sumum sjúklingum var greint frá frávikum við myndgreiningu sem gætu bent til æxlis. Hjá bæði fullorðnum og börnum voru flest brotin á neðri útlimum (t.d. dálkbein, sköflungur eða fótur). Sjúklingar með teikn eða einkenni um beinbrot (t.d. verkur, breyting á hreyfigetu, aflögun) skulu skoðaðir tafarlaust.

Eiturverkanir á lifur

Greint hefur verið frá lyfjatengdum eiturverkunum á lifur hjá sjúklingum sem fengu AUGTYRO (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með lifrarprófum, þ. á m. ALAT, ASAT og bilirúbíni, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Skert lifrarstarfsemi

AUGTYRO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi. AUGTYRO skal ekki notað hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi vegna mögulegrar hættu á of mikilli útsetningu og aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Getnaðarvarnir karla og kvenna

AUGTYRO getur valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum (sjá kafla 5.3).

Konur sem geta orðið þungaðar skulu taka þungunarpróf undir eftirliti læknis áður en meðferð með AUGTYRO hefst. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með AUGTYRO stendur og í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn. AUGTYRO getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna, þar á meðal getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota smokk meðan á meðferð með AUGTYRO stendur og í 4 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Börn

Upplýsingar um langtímaöryggi notkunar AUGTYRO hjá börnum 12 ára og eldri liggja ekki fyrir.

Milliverkanir við lyf

Gjöf AUGTYRO ásamt öflugum eða meðalöflugum CYP3A/P-gp-hemli eykur plasmabéttni repotrectinibs (sjá kafla 4.5) sem getur aukið hættuna á aukaverkunum. Forðast skal gjöf AUGTYRO ásamt öflugum eða meðalöflugum CYP3A/P-gp-hemli.

Meðan á meðferð með AUGTYRO stendur skal forðast að neyta greipaldins og matvæla með greipaldini.

Gjöf AUGTYRO ásamt öflugum eða meðalöflugum CYP3A/P-gp-virki minnkar þéttni repotrectinibs (sjá kafla 4.5) en það getur dregið úr verkun AUGTYRO og ber að forðast.

Hjálparefni

AUGTYRO inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Byggt á upplýsingum *in vitro* er repotrectinib hvarfefni CYP3A4 og P-gp.

Áhrif annarra lyfja á repotrectinib

Áhrif CYP3A4-hemla og P-gp-hemla á repotrectinib

Gjöf margra skammta af itrakónazóli til inntöku (öflugur CYP3A4 og P-gp-hemill) ásamt stökum 80 mg skammti af repotrectinibi jók AUC_{0-inf} repotrectinibs 5,9-falt og C_{max} 1,7-falt. Samhliða gjöf AUGTYRO ásamt öflugum eða meðalöflugum CYP3A4 eða P-gp-hemlum (þar með talið en takmarkast ekki við ritonavír, saquinavír, ketoconazól, itraconazól, voriconazól, posaconazól, verapamil, nifedipín, felodipín, fluvoxamín, greipaldin eða beiskjuappelsínur) eykur plasmabéttni repotrectinibs og ber því að forðast (sjá kafla 4.4).

Áhrif CYP3A4 og P-gp-virkja á repotrectinib

Gjöf margra skammta af rifampisíni til inntöku (öflugur CYP3A4 og P-gp-virkir) ásamt stökum 160 mg skammti af repotrectinibi minnkaði AUC_{0-inf} repotrectinibs um 92% og C_{max} um 79%. Gjöf AUGTYRO ásamt öflugum eða meðalöflugum CYP3A4 eða P-gp-virkjum (þar með talið en takmarkast ekki við karbamazepín, fenýtóín, rifampisín, jóhannesarjurt, apalutamíð, ritonavír) lækkar plasmabéttni repotrectinibs og ber því að forðast (sjá kafla 4.4).

Áhrif repotrectinibs á önnur lyf

Áhrif repotrectinibs á hvarfefni CYP3A4

Repotrectinib er meðalöflugur CYP3A4-virkir. Samhliða gjöf 160 mg af repotrectinibi einu sinni á dag í 14 daga, fylgt eftir með tveimur skömmtum á dag í 7 daga minnkaði AUC_{0-inf} um 69% og C_{max} um 48% með stökum skammti af midazólami til inntöku (hvarfefni CYP3A4). Gæta skal varúðar þegar

hvarfefni CYP3A4 (þar með talið en takmarkast ekki við cisapríð, cyclosporín, fentanýl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatín og simvastatín) eru gefin ásamt repotrectinibi vegna hættunnar á meðferðarbresti.

Áhrif repotrectinibs á hvarfefni CYP2B6

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að repotrectinib sé CYP2B6-virkir. Samhliða gjöf AUGTYRO ásamt næmum hvarfefnum hvarfefna CYP2B6 (þar með talið en takmarkast ekki við búpropíón, efavírenz) getur minnkað útsetningu þeirra.

Áhrif repotrectinibs á hvarfefni PXR-stýrðra ensíma

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að repotrectinib geti virkjað ensím stýrð af þegnan X viðtaka (PXR) en meðal þeirra eru CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT. Upplýsingar *in vitro* benda einnig til þess að repotrectinib hamli CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1. Heildaráhrif virkjunar og hömlunar *in vivo*, eða klínískt mikilvægi þeirra, eru ekki þekkt. Gjóf AUGTYRO ásamt hvarfefnum CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19 (þar á meðal en ekki takmarkað við repagliníð, warfarín, tolbutamíð eða ómeprazol) getur breytt útsetningu þeirra.

Áhrif repotrectinibs á önnur flutningshvarfefni

Upplýsingar *in vitro* benda til þess að repotrectinib hamli P-gp, viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP), ferjufjölpeptíði fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OATP1B1), fjöllyfja- og eiturútpressunarpróteini (MATE1) og MATE2-K. Gjóf AUGTYRO ásamt næmum hvarfefnum P-gp (þar með talið en takmarkast ekki við dabigatran etexílat, digoxín, edoxaban eða fexofenadín), BCRP (þar með talið en takmarkast ekki við metótrexat, rosuvastatín, súlfasalazín), OATP1B1 (þar með talið en takmarkast ekki við valsartan, statínlyf), MATE1 eða MATE2-K (þar með talið en takmarkast ekki við metformín) getur aukið útsetningu þeirra. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Repotrectinib er meðalöflugur CYP3A4-virkir sem getur minnkað útsetningu progestíns eða estrógens að marki sem dregið gæti úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna, þar á meðal getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því er konum sem nota altækar hormónagetnaðarvarnir ráðlagt að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaðar skulu taka þungunarpróf undir eftirliti læknis áður en meðferð með AUGTYRO er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með AUGTYRO stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn. AUGTYRO getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna, þar á meðal getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Ef hormónagetnaðarvarnir eru notaðar skal ráðleggja konum sem geta orðið þungaðar að nota til viðbótar sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota smokk meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að síðasti skammtur af AUGTYRO er tekinn.

Meðganga

Engin gögn eru tiltæk um notkun AUGTYRO hjá þunguðum konum. Byggt á dýrarannsóknum og verkunarhætti getur repotrectinib valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Ekki má nota

AUGTYRO nema meðferð með AUGTYRO sé nauðsynleg vegna klíníks sjúkdómsástands konunnar. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort repotrectinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með AUGTYRO stendur og í 10 daga eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með repotrectinibi (sjá kafla 5.3). Áhrif repotrectinibs á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

AUGTYRO hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar skulu upplýstir um möguleg áhrif á miðtaugakerfið og sjóntruflanir við meðferð með AUGTYRO þar sem það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki eða nota vélar ef þeir finna fyrir aukaverkunum á miðtaugakerfið og sjóntruflunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir hjá fullorðnum voru sundl (65%), bragðskynstruflun (57%), hægðatregða (39%), náladofi (39%), blóðleysi (38%) og mæði (31%). Algengustu alvarlegu aukaverkanir voru lungnabólga (6,2%), mæði (3,5%), fleiðruútflæði (3,0%), hiti (1,2%), vöðvamáttleysi (1,1%), blóðleysi (1,1%) og millivefslungnabólga (1,1%). Aukaverkanir af stigi ≥ 3 komu fram hjá 43% sjúklinga og blóðleysi (8,8%), mæði (6,7%), lungnabólga (5,7%), hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði (3,4%), þyngdaraukning (3,2%), hækkaður aspartat amínótransferasi (2,7%), fleiðruútflæði (2,3%) og fækkun daufkyrninga (2,1%) voru algengustu tilkynntu aukaverkanirnar. Meðferð var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkunar hjá 6,2% sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflum 3 og 4 eru teknar saman aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem fengu AUGTYRO í TRIDENT-1 rannsókninni hjá fullorðnum ($n = 565$) og í CARE rannsókninni ($n = 38$) þar sem börn tóku þátt, í sömu röð. Aukaverkanirnar eru settar fram eftir líffæraflokki og tíðni. Eftirtaldir tíðniflokkar voru notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Nema annað sé tekið fram byggir tíðni aukaverkana á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem sást hjá sjúklingum sem fengu AUGTYRO þar sem miðgildi meðferðarlengdar var 7,6 mánuðir í klínískri rannsókn. Sjá upplýsingar í kafla 5.1 um klínísku meginrannsóknina.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá fullorðnum sem fengu meðferð með AUGTYRO

		% Öll stig	% ≥ 3 stig
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Mjög algengar	lungnabólga	10,3	5,7
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	blóðleysi	38,1	8,8

		% Öll stig	% ≥ 3 stig
Efnaskipti og næring			
Algengar	þvagsýrudreyri ^a	5,0	0,7
Taugakerfi			
Mjög algengar	sundl ^b	65,5	3,2
	ósamhæfðar hreyfingar ^c	29,0	0,5
	vitsmunaraskanir ^d	22,3	1,2
	náladofi ^e ,	39,1	0,7
	útlægur skyntaugakvilli ^f	20,2	1,1
	svefntruflanir ^g	17,3	0,2
	höfuðverkur	20,0	0,4
	bragðtruflanir ^h	56,5	0
Augu			
Mjög algengar	sjóntruflanir ⁱ	14,2	0,5
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Mjög algengar	mæði	31,3	6,7
	hósti	18,9	0,2
Algengar	millivefslungnabólga ^j	3,2	0,9
	fleiðruútflæði	7,1	2,3
Meltingarfæri			
Mjög algengar	ógleði	20,7	1,2
	uppköst	14,5	1,1
	hægðatregða	39,3	0,2
	niðurgangur	15,0	0,9
Algengar	kviðverkur	7,3	0,5
Stoðkerfi og bandvefur			
Mjög algengar	máttleysi í vöðvum	21,6	1,9
	verkur í útlimum	11,9	0,4
	liðverkur	15,2	0,4
	vöðvaverkur	12,2	0,5
	bakverkur	10,1	0,5
Algengar	beinbrot ^k	3,5	0,5
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	hiti	12,7	0,7
	þreyta	24,8	1,2
	minnkuð matarlyst	11,3	0,4
	bjúgur í útlimum	11,7	0

		% Öll stig	% ≥ 3 stig
Rannsóknaniðurstöður			
Mjög algengar	hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	17,5	3,4
	þyngdaraukning	14,7	3,2
	hækkaður alanín amínótransferasi	22,1	1,9
	hækkaður aspartat amínótransferasi	20,9	2,7
Algengar	fækkun eítílfrumna	4,6	1,6
	fækkun hvíttra blóðfrumna	9,0	0,9
	fækkun daufkyrninga	8,0	2,1
	hækkaður gamma-glútamýltransferasi	6,7	1,2
	hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	8,3	1,1
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
Algengar	bylta	4,6	0,5

^a Þvagsýrudreyri (þvagsýrudreyri, aukið magn þvagsýru í blóði)

^b Sundl (sundl, svimi, sundl við réttstöðu, áreynslusundl, réttstöðusvimi)

^c Ósamhæfðar hreyfingar (ósamhæfðar hreyfingar, gangtruflanir, jafnvægisröskun, hnykilhreyfiglöp, óeðlileg samhæfing, augntin)

^d Vitsmunaraskanir (minnisskerðing, athyglisbrestur, vitsmunaröskun, ruglástand, óráð, minnisleysi, athyglisbrestur með ofvirkni, málstol, breytt meðvitund, minnkuð meðvitund, hæg hugsun, hugvilla, rithömlun, ofskynjanir, vitsmunaleg fötlun, andlegur kvilli, breytt andlegt ástand, taugabilun)

^e Náladofi (náladofi, snertiskynsminnkun, skyntruflun, sviðatilfinning, deyfing, tilfinningarglöp)

^f Útlægur skyntaugakvilli (taugaverkur, útlægur taugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skynhreyfitaugakvilli, fjöltaugakvilli)

^g Svefntruflanir (svefntruflun, svefnleysi, svefnþæg, kæfisvefn, svefntruflun, óeðlilegir draumar, drómasýki, teppukæfisvefn, hrotur)

^h Bragðtruflun (bragðtruflun, bragðskynstruflun, bragðleysi, skyntruflun, verkjaofurnæmi, vanbragð, skynmissir)

ⁱ Sjóntruflanir (þokusjón, sjónskerðing, augnþurrkur, ljósfælni, sjónsviðsgalli, tárubólga, tvísýni, augnverkur, bjúgur umhverfis augntótt, augnþreyta, drer, margúll í auga, ljósnæmisviðbragð, minnkuð sjónskerpa, augngrugg, hvarmakrampi, kjarnadrer, litblinda, augnsýking, augnbjúgur, augnbólga, sjúkdómur í augnloki, áverki á augnloki, kláði í augnloki, gláka, litu- og brárkleggjabólga, nærsýni, náttblinda, augnristill, bjúgur í augntótt)

^j Millivefslungnabólga (millivefslungnabólga, millivefslungnasjúkdómur)

^k Beinbrot (fótbrot, rifbrot, brot af völdum kvilla, brot í mjaðmarskál, öklabrot, lærleggsbrot, brot á sperrilegg, samfallsbrot í hrygg, brot á bringubeini, brot í efri útlím)

Tafla 4: Aukaverkanir hjá börnum ≤ 18 ára sem fengu AUGTYRO í CARE rannsókninni*

		% Öll stig	% ≥ 3 stig
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Algengar	lungnabólga	5,3	2,6
Blóð og eitlar			
Mjög algengar	blóðleysi	50,0	15,8
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	aukin matarlyst	13,2	0
	blóðkalíumhækkun	10,5	0
	þvagsýrudreyri ^a	15,8	0

		% Öll stig	% ≥ 3 stig
Taugakerfi			
Mjög algengar	sundl	21,1	0
	ósamhæfðar hreyfingar ^b	15,8	0
	vitsmunaraskanir ^c	10,5	0
	náladofi	13,2	0
	svfntruflanir ^d	18,4	2,6
	höfuðverkur	31,6	0
	bragðtruflanir ^e	26,3	0
Algengar	útlægur skyntaugakvilli ^f	5,3	0
Augu			
Mjög algengar	sjóntruflanir ^g	10,5	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Mjög algengar	mæði	15,8	2,6
	hósti	26,3	0
Algengar	fleiðruútflæði	5,3	2,6
Meltingarfæri			
Mjög algengar	ógleði	28,9	0
	uppköst	21,1	0
	hægðatregða	39,5	2,6
	niðurgangur	18,4	5,3
	kviðverkur	15,8	2,6
Algengar	náladofi í munni	7,9	0
Stoðkerfi og bandvefur			
Mjög algengar	beinbrot ^h	18,4	5,3
	liðverkir	10,5	0
Algengar	vöðvaverkir	7,9	0
	máttleysi í vöðvum	7,9	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	hiti	26,3	0
	þreyta	36,8	2,6
Rannsóknaniðurstöður			
Mjög algengar	hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	15,8	0
	þyngdaraukning	26,3	15,8
	fækkun eitilfrumna	18,4	0
	fækkun hvítra blóðfrumna	23,7	0
	fækkun dauðfyrninga	21,1	2,6
	hækkaður aspartat amínótransferasi	23,7	2,6
	hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	13,2	0
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
Algengar	bylta	7,9	0

^a Þvagsýrudreyri (þvagsýrudreyri, aukið magn þvagsýru í blóði)

^b Ósamhæfðar hreyfingar (gangtruflun, ósamhæfðar hreyfingar)

^c Vitsmunaraskanir (málstol, ringlunarástand, minniþesskerðing, athyglisbrestur með ofvirkni, minnkuð meðvitund)

^d Svfntruflanir (svfnþrungi, svefnleysi, teppukæfisvefn)

^e Bragðtruflanir (bragðtruflanir, verkjaofurnæmi)

^f Útlægur skyntaugakvilli (útlægur skyntaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli)

^g Sjóntruflanir (þokusýn, augnverkur, samhliða helftarblinda, ljósfælni, sjónskerðing)

^h Beinbrot (ökklabrot, fótbrot, álagsbrot, brot á sperrilegg, beinbrot, sköflungsbrot)

* Tíðni felur í sér gögn um tvo fullorðna sjúklinga

Lýsing á völdum aukaverkunar

Sundl

Meðal 565 fullorðinna sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af AUGTYRO í TRIDENT-1 rannsókninni var greint frá sundli (þar með talið sundl, svimi, réttstöðusundl, áreynslusundl og réttstöðusvimi) hjá 65,5% (370/565) sjúklinga. Greint var frá sundli af stigi 3 hjá 3,2% (18/565) sjúklinga.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 7 dagar (á bilinu: 1 dagur til 2,1 ár). Hjöðnun varð hjá 187 sjúklingum (50,5%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 40,0 vikur (á bilinu: 0,1 vika til 323,6+ vikur). Þörf var á skammtaminnkun hjá 11,5% (65/565) sjúklinga og hjá 10,3% (58/565) þurfti að fresta skammti af AUGTYRO vegna sundls.

Ósamhæfðar hreyfingar

Tilkynnt var um ósamhæfðar hreyfingar (þar með talið ósamhæfðar hreyfingar, gangtruflanir, jafnvægisröskun, hnykillhreyfiglöp og óeðlileg samhæfing) hjá 29,0% (164/565) sjúklinga. Greint var frá ósamhæfðum hreyfingum af stigi 3 hjá 0,5% (3/565) sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 17 dagar (á bilinu: 1 dagur til 3,1 ár). Hjöðnun varð hjá 85 sjúklingum (51,8%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 28,4 vikur (á bilinu: 0,4+ vikur til 257,6+ vikur). Þörf var á skammtaminnkun hjá 7,6% (43/565) sjúklinga, hjá 5,0% (28/565) þurfti að fresta skammti og 0,2% (1/565) hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna ósamhæfðra hreyfinga.

Vitsmunaraskanir

Greint var frá vitsmunaröskunum hjá 22,3% (126/565) sjúklinga. Meðal vitsmunaraskana voru minnisskerðing (12,2%), truflun á athygli (10,3%), vitsmunaröskun (6,2%), ruglástand (2,1%), óráð (1,2%), minnisleysi (0,9%), athyglisbrestur með ofvirkni, málstol (0,7% hvort), minnkuð meðvitund (0,5%), breyting á meðvitund, taugabilun (0,4% hvert), hæg hugsun, hugvilla, rithömlun, ofskynjanir, vitsmunaleg fötlun, andlegur kvilli og breyting á andlegu ástandi (0,2% hvert). Greint var frá vitsmunaröskunum af stigi 3 hjá 1,2% (7/565) sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til vitsmunaraskanir komu fram var 37 dagar (á bilinu: 1 dagur til 2,1 ár). Hjöðnun varð hjá 56 sjúklingum (44,4%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 69,3 vikur (á bilinu: 0,1 vika til 235,7+ vikur). Þörf var á skammtaminnkun hjá 1,9% (11/565) sjúklinga, hjá 1,6% (9/565) þurfti að fresta skammti og 0,9% (5/565) sjúklinga hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna vitsmunatengdra aukaverkana.

Tíðni aukaverkana sem tengjast miðtaugakerfinu var svipuð hjá sjúklingum burtséð frá því hvort þeir höfðu meinvörp í miðtaugakerfinu eða ekki.

Beinbrot

Greint var frá beinbrotum (þar á meðal fótbrott, rifbrot, brott af völdum kvilla, brott á mjaðmarskál, ökklabrott, lærleggsbrott, brott á sperrilegg, samfallsbrott í hrygg, brott á bringubeini, brott í efri útlím) hjá 3,5% (20/565) sjúklinga. Greint var frá beinbrotti af stigi 3 hjá 0,4% sjúklinga (2/565). Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 5,6 mánuðir (á bilinu: 10 dagar til 2,5 ár). Hjöðnun varð hjá 10 sjúklingum (50,0%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 40 vikur (á bilinu: 0,1 vika til 220,9+ vikur). Fresta þurfti skammti hjá 0,7% (4/565) sjúklinga. Hætta þurfti meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt hjá 0,2% (1/565) sjúklinga vegna beinbrota.

Greint var frá beinbrotum (þar á meðal ökklabrott, fótbrott, brott, álagsbrott, sköflungsbrott, brott á sperrilegg) hjá 18,4% (7/38) börnum. Greint var frá beinbrotum af stigi 3 hjá 5,3% (2/38) börnum. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 4,2 mánuðir (á bilinu: 25 dagar til 16,9 mánuðir). Hjöðnun varð hjá 57,1% (4/7) sjúklinga þar sem tími fram að hjöðnun var á bilinu 10 dagar-6,7 mánuðir. Fresta þurfti skammti hjá 10,5% (4/38) sjúklinga. 2,6% (1/38) barna þurftu að hætta meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna beinbrota.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO var greint frá millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu hjá 3,2% (18/565) sjúklinga. Greint var frá millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af stigi 3 hjá 0,9%

(5/565) sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 56 dagar (18 dagar til 11,7 mánuðir). Hjöðnun varð hjá 12 sjúklingum (66,7%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 7,4 vikur (á bilinu: 0,6 vikur til 67,7 vikur). Fresta þurfti skammti hjá 1,4% (8/565) sjúklinga, 0,5% (3/565) sjúklinga þurftu skammtaminnkun og 0,9% (5/565) sjúklinga hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu.

Mæði

Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO kom mæði fram hjá 31,3% (177/565) sjúklinga og mæði af stigi 3 hjá 5,1% (29/565) sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til mæði kom fram var 43 dagar (á bilinu: 1 dagur til 2,1 ár). Hjöðnun varð hjá 75 sjúklingum (42,4%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 35,6 vikur (á bilinu: 0,1 vika til 269,1+ vikur). Þörf var á skammtaminnkun hjá 1,6% (9/565) sjúklinga, hjá 6,5% (37/565) þurfti að fresta skammti og 1,1% (6/565) sjúklinga hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna mæði.

Eiturverkanir á lifur

Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO kom hækkaður alanín amínótransferasi (ALAT) fram hjá 22,1% (125/565) sjúklinga, hækkaður aspartat amínótransferasi (ASAT) hjá 20,9% (118/565), meðal annars hækkað gildi ALAT af stigi 3 hjá 1,8% (10/565) og hækkað gildi ASAT hjá 2,5% (14/565). Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 19 dagar (á bilinu: 1 dagur til 2,9 ár). Hjöðnun varð hjá 120 sjúklingum (78,9%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 5 vikur (á bilinu: 0,7+ vikur til 92,0+ vikur). Fresta þurfti skammti hjá 3% (17/565) sjúklinga, 1,2% (7/565) sjúklinga þurftu skammtaminnkun.

Sjóntruflanir

Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO komu sjóntruflanir fram hjá 14,2% (80/565) sjúklinga, þar á meðal sjóntruflanir af stigi 3 hjá 0,5% (3/565). Sjóntruflanir fólu í sér þokusýn (4,1%), sjónskerðingu (2,3%), augnþurrk (1,6%). Hjöðnun varð hjá 34 sjúklingum (42,5%) þar sem tími fram að hjöðnun var á bilinu 0,1 vika til 226,9+ vikur. Fresta þurfti skammti hjá 1,2% (7/565) sjúklinga, 0,2% (1/565) sjúklinga þurftu skammtaminnkun og 0,2% (1/565) sjúklinga hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna sjóntruflana.

Máttleysi í vöðvum

AUGTYRO getur valdið máttleysi í vöðvum með eða án hækkunar kreatínfosfókínasa. Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO kom máttleysi í vöðvum fram hjá 21,6% (122/565) sjúklinga og máttleysi í vöðvum af stigi 3 hjá 1,9% (11/565) sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til máttleysi í vöðvum kom fram var 39 dagar (á bilinu: 1 dagur til 3,4 ár). Hjöðnun varð hjá 49 sjúklingum (40,2%) þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 86,6 vikur (0,3 vikur til 236,6+ vikur). Fresta þurfti skammti hjá 5,5% (31/565) sjúklinga, 4,8% (27/565) sjúklinga þurftu skammtaminnkun og 0,9% (5/565) sjúklinga hættu meðferð með AUGTYRO fyrir fullt og allt vegna máttleysis í vöðvum.

Börn

Öryggi AUGTYRO var metið hjá 38 börnum (þar á meðal 22 börnum < 12 ára, 14 börnum 12-17 ára og 2 sjúklingum ≥ 18 ára) með æxli með *ALK*, *ROS1* eða *NTRK1-3* genasamruna sem voru langt gengin eða með meinvörpum í opnu, einarma, fjölsetra, fjölpýða 1./2. stigs CARE rannsókninni. Meðal 14 sjúklinga á aldrinum 12 til 17 ára, voru 7 sjúklingar *NTRK* jákvæðir.

Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum voru sambærilegar að tíðni og styrk og þær sem komu fram hjá fullorðnum nema beinbrot sem voru algengari hjá börnum (18,4%) samanborið við fullorðna (3,5%). Enginn munur var á rófi aukaverkana sem greint var frá hjá fullorðnum og börnum og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram. Aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum komu einnig fram hjá börnum og unglingum. Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum voru hægðatregða, þreyta og höfuðverkur. Algengustu aukaverkanirnar af stigi ≥ 3 hjá börnum voru þyngdaraukning, niðurgangur og beinbrot.

Aldraðir

Meðal 565 sjúklinga sem fengu AUGTYRO voru 25% 65 ára eða eldri og 6% voru 75 ára eða eldri. Tíðni aukaverkana var almennt svipuð hjá sjúklingum < 65 ára og sjúklingum ≥ 65 ára. Tíðni alvarlegra aukaverkana var hærri hjá sjúklingum 65-75 ára (48%) og ≥75 ára (63%) samanborið við sjúklinga á aldrinum 18-65 ára (37%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum ≥ 65 ára voru lungnabólga, mæði og fleiðruútlæði. Tíðni þess að meðferð var hætt var hærri hjá sjúklingum 65-75 ára (16%) og ≥75 ára (23%) samanborið við sjúklinga á aldrinum 18-65 ára (9%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun AUGTYRO. Einkenni ofskömmtnunar eru ekki þekkt. Komi til ofskömmtnunar skal læknir beita almennum stuðningsaðgerðum og veita meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX28

Verkunarháttur

Repotrectinib er hemill á foræxlisgenið týrósin-próteínkínasa *ROS1*, trópómýósín viðtaka týrósinkínasanna (TRK) TRKA, TRKB, TRKC og villivaxtar eitilæxlíkínasa (ALK) með IC50 gildi á bilinu 0,05 til 1,04 nM.

Samrunaprótein sem innihalda *ROS1* eða TRK hneppi geta ýtt undir æxlismyndun með ofvirkjun síðari boðferla sem leiða til óheftrar frumfjölgunar. Repotrectinib hefur sýnt hömlun *in vitro* og *in vivo* á krabbameinsfrumulínum úr mönnum sem tjá marksamrunaæxlisgenin *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC og samsvarandi stökkbreytingar (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrectinib binst innan marka ATP-bindigróparinnar og forðast steríska truflun af völdum bæði „solvent front“ og „gatekeeper“ stökkbreytinganna.

Raflífeðlisfræði hjartans

Greining á gögnum úr hjartalínuritum 334 sjúklinga í 2. stigs TRIDENT-1 rannsókninni, sem fengu ráðlagðan skammt af AUGTYRO (ekki vitað hvort tekið með mat eða ekki), sýndi að efri mörk 90% öryggisbils meðalbreytingar á QTcF frá upphafsgildi (ΔQTcF) voru hærri en 10 millísekúndur (ms) fyrir sum tímapunktsmöt en var áfram <20 ms.

Sjúklingar í aukinni hættu á lengingu QTc tóku ekki þátt í TRIDENT-1 rannsókninni.

Verkun og öryggi

Verkun repotrectinibs var metin hjá fullorðnum sjúklingum með föst æxli með *ROS1* eða *NTRK1-3* endurraðanir í opinni, fjölsetra, einarma, fjölþýðis I./II. stigs klínískri rannsókn (TRIDENT-1). Sjúklingar fengu ýmsar skammtastærðir af repotrectinibi í ýmsum skammtaáætlunum (156 [91%] fengu 160 mg af repotrectinibi til inntöku einu sinni á dag fyrstu 14 daga meðferðar, fylgt eftir með

160 mg til inntöku tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram).

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni samkvæmt BICR-mati (blinded independent central review) samkvæmt viðmiði Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1. Aukaendapunktur voru lengd svörunar, lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt BICR-mati samkvæmt viðmiði RECIST v1.1 og heildarlifun. Innankúpusvörun samkvæmt breyttu viðmiði RECIST v1.1 var metin samkvæmt BICR. Æxli voru metin með myndgreiningu að minnsta kosti á 8 vikna fresti.

ROS1 jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

Verkun repotrectinibs var metin hjá undirhópi fullorðinna sjúklinga með *ROS1* jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og er langt gengið en staðbundið eða með meinvörpum og upplýsingum var safnað saman úr 1./2. stigs TRIDENT-1 rannsókninni. Sjúklingar þurftu að hafa ECOG færnis skor ≤ 1 og mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v 1.1 og ≥ 8 mánaða eftirfylgni frá fyrsta skammti. Borin voru kennsl á *ROS1* samruna í æxlissýnum með framskyggnum hætti á rannsóknarstofum með háhraðaraðgreiningu (NGS), pólýmerasa keðjuverkun (PCR) eða staðbundinni flúrljómunarþáttapörum (fluorescence *in situ* hybridisation (FISH)). Öll *ROS1* jákvæð æxli samkvæmt FISH-prófi þurftu að staðfesta í miðlægum rannsóknarstofum með gilduðu háhraðaraðgreiningarprófi. Borin voru kennsl á *ROS1* samruna með háhraðaraðgreiningu hjá 57% sjúklinga, staðbundinni flúrljómunarþáttapörum hjá 22% sjúklinga og pólýmerasa keðjuverkun hjá 21% sjúklinga. Allir sjúklingar voru metnir með tilliti til vefjaskemmda í miðtaugakerfi við upphaf meðferðar.

Hjá 121 sjúklingi sem ekki hafði fengið meðferð með *ROS1*-hemli var miðgildi aldurs 57 ár (á bilinu: 28-93), 23% voru 65 ára eða eldri og 5% voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinga var konur (56%), Asiúbúar (60%) eða hvítir einstaklingar (30%) og hafði aldrei reykt (63%). ECOG-færnis skor í upphafi var 0 (38%) eða 1 (62%). Í upphafi höfðu 92% sjúklinga sjúkdóm með meinvörpum, 25% sjúklinga meinvörp í miðtaugakerfi samkvæmt BICR; 97% sjúklinga kirtilkrabbamein; 26% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með platínukrabbameinslyfjum við staðbundnum en langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum.

Hjá 107 sjúklingum sem höfðu fengið eina fyrri *ROS1* TKI meðferð (crizotinib 77%, entrectinib 21% og ceritinib 3%) án fyrri meðferðar með platínukrabbameinslyfjum var miðgildi aldurs 57 ár (á bilinu: 33-81), 29% voru 65 ára eða eldri og 8% voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinga var konur (74%), Asiúbúar (42%) eða hvítir einstaklingar (49%), hafði aldrei reykt (68%) og hafði ECOG-færnis skor 0 (34%) og 1 (66%) í upphafi. Í upphafi höfðu 98% sjúklinga sjúkdóm með meinvörpum, 40% meinvörp í miðtaugakerfi samkvæmt BICR og 96% kirtilkrabbamein.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með *ROS1* jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð samkvæmt BICR-mati

Verkunarbreytur	Sjúklingar sem ekki höfðu fengið <i>ROS1</i> -hemil (N = 121)	Sjúklingar sem höfðu fengið formeðferð með <i>ROS1</i> -hemli (N = 107)
Staðfest heildarsvörunartíðni, % (95% CI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Tíðni fullkominnar svörunar N (%)	15 (12)	8 (8)
Tíðni hlutasvörunar N (%)	78 (65)	44 (41)
Miðgildi lengdar svörunar í mánuðum (95% CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Bil (mánuðir)	1,4+-49,7+	1,8+-31,4
12 mánaða ending svörunar % (95% CI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
18 mánaða ending svörunar % (95% CI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
24 mánaða ending svörunar % (95% CI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

Lengd svörunar er fengin með K-M mati.
Lágmarkseftirfylgni var 7 mánuðir.
+táknar yfirstandandi svörun.
NE: Ekki metið

Miðgildi tíma fram að svörun var 1,84 (á bilinu 1,5; 7,4) mánuðir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið TKI og 1,84 (á bilinu 1,6; 22,1) mánuðir hjá sjúklingum sem höfðu fengið TKI formeðferð.

Meðal 121 sjúklings sem ekki hafði fengið TKI höfðu 14 mælanleg meinvörp í miðtaugakerfi í upphafi samkvæmt BICR-mati (4 sjúklingar höfðu íhlutun miðtaugakerfis innan 60 daga frá fyrsta skammti rannsóknarmeðferðar) og innankúpusvörun kom fram hjá 12 sjúklingum (fullkomin svörun hjá 3 og hlutasvörun hjá 9) og heildartíðni innankúpusvörunar var 86% (95% CI: 57; 98). Meðal 107 sjúklinga sem fengið höfðu TKI formeðferð án fyrri meðferðar með platínukrabbameinslyfjum höfðu 23 mælanleg meinvörp í miðtaugakerfi í upphafi samkvæmt BICR (7 sjúklingar höfðu íhlutun miðtaugakerfis innan 60 daga frá fyrsta skammti rannsóknarmeðferðar) og innankúpusvörun kom fram hjá 10 sjúklingum (fullkomin svörun hjá 2 og hlutasvörun hjá 8) og heildartíðni innankúpusvörunar var 44% (95% CI: 23; 66).

Hjá 35 sjúklingum með „solvent front“ stökkbreytingu sem höfðu fengið ROS1 TKI formeðferð var heildarsvörunartíðni 51,4% (95% CI: 34,0; 68,6).

Föst æxli með NTRK genasamruna

Verkun repotrectinibs var metin hjá sjúklingaþýði með föst æxli sem voru langt gengin og staðbundin (komu ekki til greina fyrir skurðaðgerð, geislameðferð eða fjölpátta meðferð) eða með meinvörpum með NTRK genasamruna og upplýsingarnar voru teknar saman úr I./II. stigs rannsókninni. Sjúklingar þurftu að hafa ECOG færnis skor ≤ 1 og mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v 1.1 og ≥ 8 mánaða eftirfylgni frá fyrsta skammti. Borin voru kennsl á NTRK genasamruna í æxlissýnum með framskyggnum hætti á rannsóknarstofum með háhraðaraðgreiningu, PCR-prófi eða staðbundinni flúrljómunarþáttapörun. Öll æxli sem greindust með NTRK 1-3 genasamruna með staðbundinni flúrljómunarþáttapörun þurftu að staðfesta í miðlægum rannsóknarstofum með fullgilduðu háhraðaraðgreiningarprófi. Borin voru kennsl á NTRK samruna með háhraðaraðgreiningu hjá 96% sjúklinga, staðbundinni flúrljómunarþáttapörun hjá 2,5% sjúklinga og PCR-prófi hjá 1,7% sjúklinga. Allir sjúklingar voru metnir með tilliti til vefjaskemmda í miðtaugakerfi við upphaf meðferðar.

Hjá 51 sjúklingi sem ekki hafði fengið meðferð með TKI í I./II. stigs rannsókninni var miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 25-84), 41% voru 65 ára eða eldri og 12% voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinga var konur (53%), Asíubúar (51%) eða hvítir einstaklingar (25%). ECOG-færnis skor í upphafi var 0 (45%) eða 1 (55%). Í upphafði höfðu 96% sjúklinga sjúkdóm með meinvörpum og 20% meinvörp í miðtaugakerfi samkvæmt BICR.

Algengustu æxlin voru lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð 53%, krabbamein í skjaldkirtli 12%, krabbamein í munnvatnskirtli 10% og sarkmein í mjúkvæf 6%.

Meðal 69 sjúklinga sem fengið höfðu formeðferð með TKI í I./II. stigs rannsókninni höfðu 17% sjúklinga fengið 2 fyrri TKI meðferðir, 52% sjúklinga höfðu fengið larotectinib og 46% entrectinib, miðgildi aldurs var 56 ár (á bilinu: 18-81), 36% voru 65 ára eða eldri og 7% voru 75 ára eða eldri. Sjúklingarnir voru konur (48%), Asíubúar (30%) eða hvítir einstaklingar (58%). ECOG-færnis skor í upphafi var 0 (39%) eða 1 (61%). Í upphafði höfðu 91% sjúklinga sjúkdóm með meinvörpum og 23% meinvörp í miðtaugakerfi samkvæmt BICR. Algengustu æxlin voru lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð 25%, krabbamein í munnvatnskirtli 17%, sarkmein í mjúkvæf 15% og krabbamein í skjaldkirtli 10%.

Heildarsvörunartíðni og lengd svörunar voru skv. BICR-mati og samkvæmt RECIST v1.1 viðmiði. Innankúpusvörun samkvæmt breyttu viðmiði RECIST v1.1 var metin samkvæmt BICR. Æxli voru metin með myndgreiningu að minnsta kosti á 8 vikna fresti. Aðalendapunktur verkunar náði til 51 sjúklings sem ekki hafði fengið meðferð með TKI-hemli og 69 sjúklinga sem höfðu fengið

einn fyrri TKI-hemil. Niðurstöður verkunar með lágmarkseftirfylgni 8 mánuðir eru teknar saman í töflu 6.

Tafla 6: Heildarverkun skv. BICR hjá fullorðnum með æxli með *NTRK* genasamruna

Verkunarbreytur	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið TKI (n = 51)	Sjúklingar sem höfðu fengið TKI (n = 69)
Staðfest heildarsvörunartíðni, % (95% CI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Fullkomin svörun N (%)	8 (16)	2 (3)
Hlutasvörun N (%)	22 (43)	31 (45)
Miðgildi lengdar svörunar í mánuðum (95% CI)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Bil (mánuðir)	0,0+; 43,9+	1,8+; 26,5+
6 mánaða ending svörunar % (95% CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9 mánaða ending svörunar % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12 mánaða ending svörunar % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95% CI byggir á Kaplan-Meier aðferðafræði með Greenwood mati á breytileika

Lengd svörunar er fengin með K-M mati

Lágmarkseftirfylgni var 8 mánuðir

+ táknar yfirstandandi svörun

NE: Ekki metið

Miðgildi tíma fram að svörun var 1,8 (á bilinu 1,6; 7,3) mánuðir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið TKI og 1,9 (á bilinu 1,7; 3,7) mánuðir hjá sjúklingum sem höfðu fengið TKI formeðferð.

Hjá 30 sjúklingum sem fengið höfðu formeðferð með *NTRK* TKI og höfðu „solvent front“ stökkbreytingu í upphafi var heildarsvörunartíðni 53% (95% CI: 34,3; 71,7).

Í töflu 7 að neðan má sjá heildasvörunartíðni og lengd svörunar eftir tegund æxlis hjá fullorðnum sjúklingum með föst æxli með *NTRK* genasamruna.

Tafla 7: Niðurstöður verkunar í föstum æxlum með *NTRK* genasamruna sem ekki höfðu verið meðhöndluð með TKI

Tegund æxlis	Sjúklingar (N = 51)	Heildarsvörunartíðni		Lengd svörunar
		n (%)	95% CI	Bil (mánuðir)
Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Krabbamein í skjaldkirtli	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Krabbamein í munnvatnskirtli	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkmein í mjúkvef	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Annað*	3	SD, SD, SD	Á ekki við	Á ekki við
Krabbamein í ristli eða endaparmi	2	CR, SD	Á ekki við	7,5+
Brjóstakrabbamein	2	PD, PD	Á ekki við	Á ekki við
Taugakímsæxli	1	SD	Á ekki við	Á ekki við
Gallrásarkrabbamein	1	PD	Á ekki við	Á ekki við
Æxli í úttaugasliðri	1	PR	Á ekki við	23,0+

* Felur í sér krabbamein í vélinda, krabbamein í blöðruhálskirtli og krabbamein í höfði og hálsi

PD: ágengur sjúkdómur; PR: hlutasvörun; SD: stöðugur sjúkdómur

+ táknar yfirstandandi svörun

Tafla 8: Niðurstöður verkunar hjá föstum æxlum með *NTRK* genasamruna sem höfðu verið meðhöndluð með TKI

Tegund æxlis	Sjúklingar (N = 69)	Heildarsvörunartíðni		Lengd svörunar
		n (%)	95% CI	Bil (mánuðir)
Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Krabbamein í munnvatnaskirtli	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarkmeið í mjúkvæf	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Krabbamein í skjaldkirtli	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Annað*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Krabbamein í ristli eða endaparmi	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Taugakímsæxli	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Taugainnkirtlaæxli	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Krabbamein í brisi	3	PD, PD, SD	Á ekki við	Á ekki við
Gallrásarkrabbamein	2	PR, PD	Á ekki við	1,8
Æxli í úttaugasliðri	2	PR, PR	Á ekki við	5,5; 11,1
Brjóstakrabbamein	1	PR	Á ekki við	15,6+

* Felur í sér krabbamein í gallblöðru, leghálskrabbamein, grunnfrumukrabbamein í meltingarvegi, slímþekjulíkisæxli og óþekkt frumkomið krabbamein

PD: ágengur sjúkdómur; PR: hlutasvörun; SD: stöðugur sjúkdómur

+ táknar yfirstandandi svörun

Vegna þess hve sjaldgæf krabbamein með *NTRK* genasamruna eru, voru sjúklingar með ýmsar tegundir æsla rannsakaðir og fjöldi sjúklinga með sumar tegundir æsla var takamarkaður en það veldur óvissu um matið á heildarsvörunartíðni eftir tegund æxlis. Heildarsvörunartíðni í öllu þýðinu endurspeglar ef til vill ekki vænta svörun fyrir ákveðna tegund æxlis.

AUGTYRO var metið hjá börnum með æxli sem eru langt gengin en staðbundin eða með meinvörpum og með *NTRK* breytingu í opnu, einarma, fjölsetra, fjölþýðis I./II. stigs CARE rannsókninni. Verkun var metin hjá sjúklingum sem fengu AUGTYRO til inntöku, annaðhvort 160 mg einu sinni á dag eða 160 mg einu sinni á dag í 14 daga, fylgt eftir með 160 mg tvisvar á dag eða jafngildum skammti fyrir fullorðna þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Sjúklingar þurftu að hafa Lansky (<16 ára) eða Karnofsky (≥16 ára) skor að minnsta kosti 50 og mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1 eða Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Sjúklingar með frumæxli í miðtaugakerfi eða meinvörp í miðtaugakerfi þurftu að vera taugafræðilega stöðugir og á stöðugum eða minnkandi steraskammti í að minnsta kosti 14 daga fyrir skráningu.

Borin voru kennsl á *NTRK1-3* genasamruna í æxlissýnum með framskyggnum hætti á staðbundnum rannsóknarstofum með háhraðaraðgreiningu, PCR-prófi eða flúrljómunarþáttapörun. Öll æxli sem greindust með *NTRK* genasamruna með staðbundinni flúrljómunarþáttapörun þurftu að staðfesta með afturskyggnum hætti í miðlægum rannsóknarstofum með fullgilduðu háhraðaraðgreiningarprófi.

Aðalendapunktur verkunar voru heildarsvörunartíðni skv. BICR samkvæmt RECIST v1.1 eða RANO viðmiði og aukaendapunktur verkunar voru lengd svörunar og lifun án sjúkdómsversnunar skv. BICR samkvæmt RECIST v1.1 eða RANO viðmiði og heildarlifun. Æxli voru metin með myndgreiningu að minnsta kosti á 8 vikna fresti.

Þrettán börn með *NTRK* (aldursbil: 1 árs til 15 ára; 5 voru 12-17 ára), höfðu mælanlegan sjúkdóm við upphaf samkvæmt BICR og að minnsta kosti eina skönnun eftir upphaf, voru metin í CARE rannsókninni. Af þeim höfðu 5 ekki fengið *NTRK* TKI (3 æxli í miðtaugakerfi og 2 föst æxli) og 8 höfðu áður fengið *NTRK* TKI meðferð (3 æxli í miðtaugakerfi og 5 föst æxli).

Hjá þeim 5 sjúklingum sem ekki höfðu fengið TKI kom fram ein fullkomin svörun og tvær hlutasvaranir. Meðal þeirra 8 sjúklinga sem fengið höfðu formeðferð með TKI komu fram 2 hlutasvaranir.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á AUGTYRO hjá einum eða fleiri undirhópum barna við föstum æxlum með *NTRK* genasamruna sem eru langt gengin en staðbundin eða með meinvörp (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur fyrir repotrectinib hafa verið skoðaðar hjá sjúklingum með föst æxli með *NTRK* genasamruna, *ROS1* jákvætt lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Aukning hámarksstyrks (C_{max}) og flatarmáls undir ferli yfir tíma út í óendanlegt (AUC_{0-inf}) repotrectinibs var um það bil í réttu hlutfalli við skammt (en ekki línulegt) og áætluð hallatala 0,78 og 0,70, í sömu röð, yfir stakskammtabilið 40 mg til 240 mg. Lyfjahvörf við jafnvægi voru tímaháð vegna sjálfvirkjunar CYP3A4. Meðalstyrkur (C_{avg}) við jafnvægi fyrir 160 mg tvisvar á dag er svipað og C_{avg} eftir 160 mg stakan skammt.

Áætlað margfeldismeðaltal repotrectinibs við jafnvægi (CV%) C_{max} er 572 ng/ml (38,3%), C_{min} er 158 ng/ml (57,7%) og C_{avg} (AUC_{0-12h} deilt með skammtabilinu) er 347 ng/ml (42,3%) fyrir 160 mg tvisvar á dag.

Frásög

Eftir inntöku stigvaxandi stakra skammta repotrectinibs á bilinu 40 mg til 240 mg, sýndi repotrectinib skjótt frásög og C_{max} kom fram um það bil 2-3 klst. eftir skammt þegar lyfið var tekið á fastandi maga. Margfeldismeðaltal nýtingar repotrectinibs er 45,7% (19,6%).

Fitu- og hitaeiningarík máltíð (916 hitaeiningar, 56% fita) jók AUC_{0-inf} um 56% og C_{max} um 149% eftir inntöku staks 160 mg skammts (gefinn sem 40 mg hylki). Í annarri rannsókn jók fitu- og hitaeiningarík máltíð AUC_{0-inf} um 42% og C_{max} um 110% eftir inntöku staks 160 mg skammts (gefinn sem 160 mg hylki). Svipuð aukning (AUC_{0-inf} um 36% og C_{max} um 124%) kom fram með fitu- og hitaeiningasnauðri máltíð.

Hámarksþéttni repotrectinibs kom fram um það bil 4 til 6 klst. eftir stakan skammt á bilinu 40 mg til 160 mg með mat (fiturík máltíð).

Dreifing

Binding repotrectinibs við blóðvökvaprótein manna var 95,4% *in vitro*. Hlutfallið milli blóðs og blóðvökva var 0,56 *in vitro*. Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls (V_z/F) var 432 l (55,9%) hjá krabbameinssjúklingum eftir stakan 160 mg skammt af repotrectinibi til inntöku.

Umbrot

Repotrectinib umbrottnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 í hýdroxýleruð umbrotsefni og í kjölfarið síðari glúkúrontengingu. Ekkert umbrotsefni fór yfir 10% af heildar lyfjatengdri geislavirkni í blóðrás.

Brotthvarf

Brotthvarf repotrectinibs er tímaháð vegna sjálfvirkjunar CYP3A4.

Margfeldismeðaltal (CV%) úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) var 15,9 l/klst. (45,5%) hjá krabbameinssjúklingum eftir stakan 160 mg skammt af repotrectinibi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var meðaltal (staðalfrávik) endanlegs helmingunartíma ($t_{1/2}$) metið 68,6 (29,6) klukkustundir og endanlegur $t_{1/2}$ við jafnvægi var metinn 44,5 (20,8) klukkustundir hjá krabbameinssjúklingum.

Eftir stakan 160 mg skammt til inntöku af [^{14}C] repotrectinibi voru 4,84% (0,56% sem óbreytt) af geislavirkninni endurheimt í þvagi og 88,8% (50,6% sem óbreytt) í hægðum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningunni hafði vægt skert (eGFR-CKD-EPI 60 til 90 ml/mín., $n = 139$) eða meðalskert (eGFR-CKD-EPI 30 til 60 ml/mín., $n = 27$) nýrnastarfsemi ekki áhrif á úthreinsun repotrectinibs. Repotrectinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Í þýðisgreiningunni hafði vægt skert lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> 1,0$ til $1,5$ sinnum eðlileg efri mörk eða ASAT $>$ eðlileg efri mörk, $n = 59$) ekki áhrif á úthreinsun repotrectinibs. Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahvörf repotrectinibs hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín $> 1,5$ til 3 sinnum eðlileg efri mörk) eða verulega skerta (heildarbilirúbín > 3 sinnum eðlileg efri mörk) lifrastarfsemi.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kynþáttar og kyns

Í þýðisgreiningunni sást enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum repotrectinibs eftir kyni, aldri (18 ára til 93 ára), líkamsþyngd (39,5 kg til 169 kg) eða kynþætti (asískur og hvítur) hjá fullorðnum.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf lágu fyrir hjá börnum 12 ára og eldri ($n = 13$, aldur 13 til 15 ára, líkamsþyngd 46,4 til 76,7 kg). Byggt á hermingum á lyfjahvörfum þýðis hafa unglingar 12 ára og eldri svipaða altæka útsetningu og fullorðnir þegar þeir fá fullorðinsskammtinn 160 mg einu sinni á dag í 14 daga, fylgt eftir með 160 mg tvisvar á dag.

In vitro rannsóknir

CYP-ensím: Repotrectinib virkjar CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 og hamlar CYP3A4/5 (í meltingarvegi), CYP2C8 og CYP2C9.

Önnur efnaskiptaferli: Repotrectinib hamlar UGT1A1.

Flutningskerfi: Repotrectinib hamlar P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 og MATE2-K. Repotrectinib er hvarfefni fyrir P-gp og mögulegt hvarfefni fyrir MATE2-K og BCRP.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum repotrectinibs hafa verið gerðar.

Eiturverkun á erfðæfni

Repotrectinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í prófun á bakstökkbreytingum hjá bakteríum (Ames).

Repotrectinib olli myndun smákjarna eftir mislitnunarferli í eitelfrumulíkum TK6-frumum hjá mönnum *in vitro*, og í beinmerg hjá rottum *in vivo* við skammta > 100 mg/kg nafnskammts. Útsetning dýra við mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) fyrir mislitnun var u.þ.b. 3,4-föld útsetning manna við ráðlagðan klínískan skammt (byggt á AUC).

Eiturverkanir á æxlun

Í bráðabirgðarannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum sást vanskapandi áhrif og áhrif á fósturvísi/fóstur (ytri vansköpun vanskúinna afturfóta og minni fósturþyngd) og áhrif á móður (hrúðurmyndun og fleiður í húð á hálsi og brjósti og aukin líkamsþyngd) hjá ungafullum rottum við útsetningu sem var minni en 2-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan klínískan skammt.

Sérstakar rannsóknir á frjósemi hafa ekki farið fram með repotrectinibi. Í almennum rannsóknum á eituráhrifum hjá rottum og öpum voru engin áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra á neinu skammtastiganna sem prófuð voru en þau jafngiltu útsetningu hjá rottum sem nam allt að 2-faldri og 2,6-faldri útsetningu fyrir menn hjá karldýrum og kvendýrum, í sömu röð, og útsetningin hjá öpum var lægri en útsetning fyrir menn við ráðlagðan klínískan skammt.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta

Í kjölfar endurtekinna daglegra skammta af repotrectinibi til inntöku í allt að 3 mánuði, voru helstu eiturverkanirnar sem komu fram hjá rottum við útsetningu sem var <3-föld útsetning fyrir menn, hrúðurmyndun í húð/sáramyndun, áhrif á miðtaugakerfið (þ.e. ósamhæfðar hreyfingar, skjálfti), lægri gildi rauðra blóðkorna (RBC) og frumufæð í beinmerg.

Helstu eiturverkanirnar sem komu fram hjá öpum við útsetningarmörk sem voru lægri en klínísk útsetning voru uppköst, vatnskenndar hægðir, minniháttar bólga sem var ekki bráð/langvinn og/eða minniháttar til vægur ofvöxtur slímhúðarkirtils í ristli og lægri rauðkornagildi. Sárin í húð töldust stafa af afleiddri *NTRK* hömlun sem leiddi til tilfinningamissis og líkamlegra áverka.

Rannsóknir á eiturverkunum hjá ungrottum

Í heildina fengu ungrottur skammt og voru metnar í allt að 58 daga (fyrsta á 12. degi eftir fæðingu til og með 70. degi eftir fæðingu) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Dauðsföll tengd miðtaugakerfinu sást á 13. til 15. degi eftir fæðingu (um það bil jafngilt ungbarni) við útsetningu sem var $\geq 1,5$ -föld útsetning manna á unglingsaldri. Minnkuð áhrif á vöxt (minnkuð líkamsþyngd, neysla matar og lengd lærleggs) komu fram við útsetningu sem var $\geq 0,1$ -föld útsetning fyrir menn á unglingsaldri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Natríumlárylsúlfat
Kroskarmellósanatríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat (aðeins í 160 mg hörðu hylki)

Hylkissskel

Gelatin

Títantvíoxíð (E171)

Skærblátt (E133 - aðeins í 160 mg hörðu hylki)

Prentblek (40 mg hart hylki)

Skellakk (E904)

Indígókarmín (E132)

Prentblek (160 mg hart hylki)

Skellakk (E904)

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

AUGTYRO 40 mg hörð hylki

Glas úr háþétni pólýetýleni með skrúfloki úr pólýprópýleni með barnalæsingu í tveimur hlutum.

Hvert glas inniheldur 60 hörð hylki sem pakkað er í pappaöskju.

Hvert glas inniheldur 120 hörð hylki sem pakkað er í pappaöskju.

Hver askja inniheldur eitt glas.

AUGTYRO 160 mg hörð hylki

Glær þynna úr PVC/pólýklórótriflúretýleni með álþynnu sem hægt er að ýta töflu í gegnum.

Pakkningar með 20 eða 60 hörðum hylkjum með 10 hörð hylki í þynnuspjöldum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Augtyro 40 mg hörð hylki
EU/1/24/1883/001 (60 hylki)
EU/1/24/1883/002 (120 hylki)

Augtyro 160 mg hörð hylki
EU/1/24/1883/003 (20 hylki)
EU/1/24/1883/004 (60 hylki)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta frekar verkun óháð vefjagerð, verkun þrátt fyrir þolnar stökkbreytingar og IC svörun repotrectinibs hjá fullorðnum skal markaðsleyfishafi leggja fram endanlega klíniska rannsóknarskýrslu (CSR) fyrir yfirstandandi 1./2. stigs rannsóknina TRIDENT-1 (allir sjúklingahópar).	1. ársfj. 2029
Til að rannsaka frekar verkun og langtímaöryggi hjá börnum með föst æxli með <i>NTRK</i> genasamruna skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr lokagreiningu á öryggi og verkun í opnu, 1./2. stigs rannsókninni á repotrectinibi sem nú stendur yfir á öryggi, þolanleika, lyfjahvörfum og verkun gegn æxlum hjá börnum og ungum fullorðnum með illkynja æxli sem eru langt gengin eða með meinvörpum og <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> eða með <i>NTRK1–3</i> breytingar (CARE).	4. ársfj. 2030

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR GLAS****1. HEITI LYFS**

AUGTYRO 40 mg hörð hylki
repotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af repotrectinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

60 hörð hylki
120 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

AUGTYRO 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

AUGTYRO 40 mg hörð hylki
repotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af repotrectinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

60 hörð hylki
120 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

AUGTYRO 160 mg hörð hylki
repotrectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 160 mg af repotrectinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

20 hörð hylki

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

AUGTYRO 160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

AUGTYRO 160 mg hylki
repotrectinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

AUGTYRO 40 mg hörð hylki AUGTYRO 160 mg hörð hylki repotrectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um AUGTYRO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota AUGTYRO
3. Hvernig nota á AUGTYRO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á AUGTYRO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um AUGTYRO og við hverju það er notað

Upplýsingar um AUGTYRO

AUGTYRO er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið repotrectinib.

Við hverju AUGTYRO er notað

AUGTYRO er notað til að meðhöndla annaðhvort:

- fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast „lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð“ sem orsakast af breytingu í *ROS1*-geninu, eða
- fullorðna og börn 12 ára eða eldri með föst æxli (krabbamein) í ýmsum líkamanshlutum sem orsakast af breytingu í *NTRK*-geninu.

ROS1 jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

AUGTYRO er notað þegar:

- próf hefur sýnt að krabbameinsfrumurnar hafa genabreytingu sem kallast „*ROS1*“ (sjá „Hvernig AUGTYRO virkar“ hér að neðan), og
- krabbameinið er langt gengið – til dæmis hefur dreift sér til annarra líkamshluta (með meinvörpum).

Föst krabbameinsæxli með *NTRK* genasamruna

AUGTYRO er notað þegar:

- próf hefur sýnt að krabbameinsfrumurnar hafa genabreytingu sem kallast „*NTRK*“ og hafa dreift sér til annarra líffæra í líkamanum eða ef skurðaðgerð til að fjarlægja krabbameinið er líkleg til að valda alvarlegum fylgikvillum (sjá „Hvernig AUGTYRO virkar“ hér að neðan), og

- þú hefur áður fengið meðferð með lyfjum sem kallast *NTRK*-hemlar, eða
- þú hefur ekki fengið meðferð með lyfjum sem kallast *NTRK*-hemlar og önnur meðferð hentar þér ekki.

Hvernig AUGTYRO verkar

AUGTYRO verkar með því að hindra virkni próteina sem virka ekki rétt vegna breytinga í *NTRK* eða *ROS1* genunum sem mynda þau. Þessi óeðlilegu prótein geta valdið því að krabbameinsfrumur fjölgi sér stjórnlaust. Með því að hindra þessi óeðlilegu prótein getur AUGTYRO hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsfruma og hjálpað til við að minnka æxlið.

2. Áður en byrjað er að nota AUGTYRO

Ekki má nota AUGTYRO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir repotrectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar AUGTYRO.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en AUGTYRO er notað ef

- þú hefur nýlega fundið fyrir sundli, minnistapi, ringlun, ofskynjunum, breytingum á andlegu ástandi, missi vöðvasamhæfingar eða ósamhæðum eða óstöðugum gangi.
- þú hefur einhvern tíma glímt við önnur lungnavandamál. Segðu læknum strax frá ef þú færð ný eða versnandi einkenni, þar á meðal mæði, hósta eða hita.
- þú hefur sögu um beinbrot eða ert með sjúkdóm sem getur aukið líkur á beinbrotum.
- þú ert með lifrарvandamál.

Notkun annarra lyfja samhliða AUGTYRO

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja við/til að:

- AIDS/HIV-sýkingu – svo sem ritonavír, saquinavír, efavírenz
- sveppasýkingum – svo sem ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól
- stöðva krampa eða flog (flogaveikilyf) – svo sem karbamazepín eða fenýtóín
- berklum – svo sem rifampisín
- þunglyndi – svo sem búpropíón, fluvoxamin eða náttúrulyfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- föstum æxlum – svo sem apalutamíð, everolimus
- bæla niður ónæmiskerfi líkamans eða koma veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri – svo sem sirolimus, tacrolimus, cýklosporín, súlfasalazín
- bólgu í liðum eða sjálfsofnæmissjúkdóm í liðum (iktsýki) – svo sem metótrexat
- svæsum verkjum – svo sem alfentaníl, fentanýl
- háum blóðþrýstingi – svo sem verapamíl, nifedipín, felodipín, valsartan
- lækka kólesteról í blóði – svo sem lovastatín, simvastatín, rosuvastatín
- lækka blóðsykur – svo sem repagliníð, tolbutamíð, metformín
- bakflæði (brjóstsviða) – svo sem cisapríð, ómeprazól
- koma í veg fyrir blóðtappa – svo sem warfarín, dabigatran etexílat
- hjartavandamálum – svo sem digoxín, edoxaban
- ofnæmi – svo sem fexofenadín
- getnaðarvarnir – ef þú notar hormónagetnaðarvörn til inntöku verður þú að nota til viðbótar áreiðanlega sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá Meðganga og brjóstagjöf).

Notkun AUGTYRO með mat eða drykk

Ekki má drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin eða beiskjuappelsínur meðan á meðferð með AUGTYRO stendur. Það gæti aukið magn lyfsins í blóðinu svo mikið að það verði skaðlegt.

Meðganga og brjóstagjöf

Konur og getnaðarvarnir

Þú skalt forðast að verða þunguð á meðan þú notar þetta lyf því það gæti skaðað barnið ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti tvo mánuði eftir að meðferð er hætt.

Ekki er vitað hvort AUGTYRO geti dregið úr verkun getnaðarvarnarlyfja (til inntöku eða ígræddar hormónagetnaðarvarnir). Ef þú notar hormónagetnaðarvörn verður þú að nota til viðbótar áreiðanlega getnaðarvörn sem ekki byggir á hormónum, eins og til dæmis smökk, svo þú verðir ekki þunguð á meðan þú notar AUGTYRO og í tvo mánuði eftir að meðferð er hætt.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvarnir gætu hentað fyrir þig og maka þinn.

Karlar og getnaðarvarnir

Kvenkyns maki þinn skal forðast að verða þungaður á meðan þú tekur þetta lyf því það gæti skaðað barnið. Ef kvenkyns maki þinn getur orðið þungaður skalt þú nota smokka meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti fjóra mánuði eftir að meðferð er hætt.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvarnir gætu hentað fyrir þig og maka þinn.

Meðganga

- Ekki má taka AUGTYRO á meðgöngu. Það er vegna þess að það gæti skaðað barnið.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn gera þungunarpróf áður en þú byrjar að fá meðferð með AUGTYRO.
- Láttu lækinn vita strax ef þú verður þunguð á meðan þú notar þetta lyf eða innan tveggja mánaða eftir síðasta skammtinn.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar þetta lyf. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort AUGTYRO geti borist í brjóstamjólki og þannig skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

AUGTYRO getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. AUGTYRO getur valdið því að þú:

- finnst fyrir sundli
- hafir skert jafnvægi eða samhæfingu
- fallir í yfirlið (missir meðvitund)
- finnst fyrir þreytu
- finnst breytingar á andlegu ástandi þínu, finnst fyrir ringlun eða sjáir hluti sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- fái þokusýn

Ef þetta gerist skaltu ekki aka, hjóla eða nota vélar fyrr en einkennin eru gengin til baka. Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing um hvort óhætt sé að aka, hjóla eða stjórna vélum.

AUGTYRO inniheldur natríum

AUGTYRO inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á AUGTYRO

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er 160 mg einu sinni á dag fyrstu 14 dagana, fylgt eftir með 160 mg tvisvar á dag þar til lækinnirinn segir til um annað.

Eftir því hvernig þú svarar meðferðinni getur lækinnirinn lagt til að minnka skammtinn eða gera stutt hlé á meðferðinni. Þú gætir þurft að taka 120 mg skammt (þrjú 40 mg hylki) eða 80 mg skammt (tvö 40 mg hylki) til að taka minni skammt.

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinnirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hvernig nota á AUGTYRO

Gleypa skal AUGTYRO – með eða án matar. Gleypa skal hvert hylki í heilu lagi. Hylkin má ekki opna, kremja, tyggja eða leysa upp innihald þeirra.

Ef notaður er stærri skammtur AUGTYRO en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur AUGTYRO en mælt er fyrir um skal ræða strax við lækni eða fara á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að nota AUGTYRO

Ef þú gleymir að taka skammt eða kastar upp eftir að hafa tekið skammt skaltu taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota AUGTYRO

Ekki hætta að nota þetta lyf án þess að ræða við lækinn fyrst. Það er mikilvægt að nota AUGTYRO á hverjum degi eins lengi og lækinnirinn hefur ávísað því. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækinn strax vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana eftir notkun AUGTYRO:

- þú finnur fyrir sundli, ringlun, breytingum á skapi, ofskynjunum (þú sérð hluti sem eru ekki til staðar) eða minnisvandamálum (vitsmunaraskanir) eða þú tapar vöðvasamhæfingu, gengur ósamhæft eða óstöðugt (ósamhæðar hreyfingar)
- þú færð mæði, hósta, hita eða sjúkdóma sem valda örmyndun í lungum
- þú tekur eftir verk í liðum, verk í beinum, aflögun eða breytingum á hreyfigetu þinni, þar sem þetta gæti verið merki um beinbrot

Lækinnirinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á meðferð í stuttan tíma eða hætt meðferðinni fyrir fullt og allt.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars

Fullorðnir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í lungum
- fækkun heilbrigðra rauðra blóðkorna sem bera súrefni um líkamann (blóðleysi)
- sundl
- missir vöðvasamhæfingar, óstöðugleiki við gang (ósamhæfðar hreyfingar)
- miklar breytingar í hugsun (vitsmunaraskanir)
- tilfinning eins og dofi og náladofi
- bólga (proti og roði) eða hrörnun tauga í útlimum (taugar utan heila og mænu) sem veldur doða, náladofa, sviða (útlægur skyntaugakvilli)
- svefntruflanir
- höfuðverkur
- breyting á bragðskyni (bragðskynstruflun)
- ljósleiftur sjást, þokusýn, ljósnæmi, augngrugg eða tvísýni (sjóntruflanir)
- mæði
- hósti
- þörf fyrir að kasta upp (ógleði)
- uppköst
- hægðatregða
- niðurgangur
- vöðvamáttleysi
- verkur í fótlegg og/eða handlegg
- liðverkir
- vöðvaverkir
- bakverkur
- hiti
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- þroti í ökkum, fótum og höndum
- aukið magn ensíms í blóði (kreatínfosfókínasi) frá vöðva
- þyngdaraukning
- aukið magn lifrarensímanna aspartat amínótransferasi eða alanín amínótransferasi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukið magn ensíms í blóði (þvagsýru) (þvagsýrudreyri)
- bólga og sjúkdómar sem valda örmyndun í lungum
- vökvi í kringum lungu (fleidruútflæði)
- kviðverkur
- beinbrot
- aukið magn lifrarensímanna gamma-glútamýl transferasi eða alkalískur fosfatasi í blóðinu
- fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna sem kallast eítílfrumur
- fækkun hvítra blóðfrumna
- fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- bylta

Sjúklingar 18 ára og yngri

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun heilbrigðra rauðra blóðkorna sem bera súrefni um líkamann (blóðleysi)
- aukin matarlyst
- mikið magn kalíums í blóði

- aukið magn ensíms í blóði (þvagsýru) (þvagsýrudreyri)
- sundl
- missir vöðvasamhæfingar, óstöðugleiki við gang (ósamhæfðar hreyfingar)
- miklar breytingar í hugsun (vitsmunaraskanir)
- tilfinning eins og dofi og náladofi
- svefntruflanir
- höfuðverkur
- breyting á bragðskyni (bragðskynstruflun)
- ljósleiftur sjást, þokusýn, ljósnæmi, augngrugg eða tvísýni (sjóntruflanir)
- mæði
- hósti
- þörf fyrir að kasta upp (ógleði)
- uppköst
- hægðatregða
- niðurgangur
- kviðverkur
- beinbrot
- liðverkir
- hiti
- þreyta
- aukið magn ensíms í blóði (kreatínfosfókínasi) frá vöðva
- þyngdaraukning
- fækkun hvítra blóðfrumna sem kallast eítílfrumur
- fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna
- fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar
- aukið magn lifrarensímanna aspartat amínótransferasa eða alkalísks fosfatasa í blóðinu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í lungum
- bólga (þroti og roði) eða hrörnun tauga í útlimum (taugar utan heila og mænu) sem veldur doða, náladofa og sviða (útlægur skyntaugakvilli)
- vökvi í kringum lungu (fleißruútlæði)
- tilfinningar eins og doði og náladofi í vörum, tungu eða öllum munninum (náladofi í munni) og vöðvaverkur
- vöðvamáttleysi
- bylta

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á AUGTYRO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, glasinu eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

AUGTYRO inniheldur

Virka innihaldsefnið er repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: hvert hylki inniheldur 40 mg af repotrectinibi

AUGTYRO 160 mg: hvert hylki inniheldur 160 mg af repotrectinibi

Önnur innihaldsefni eru:

- *Innihald hylkis:* Örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, kroskarmellósanatríum, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat (eingöngu í 160 mg hörðum hylkjum) (sjá kafla 2).
- *Skel hylkis:* Gelatín, títantvíoxíð (E171), skærblátt (E133 - eingöngu í 160 mg hörðum hylkjum).
- Prentblek (40 mg hörð hylki): Skellakk (E904) og indígókarmín (E132)
- Prentblek (160 mg hörð hylki): Skellakk og títantvíoxíð.

Lýsing á útliti AUGTYRO og pakkningastærðir

AUGTYRO 40 mg hörð hylki (hylki) eru hvít, ógegnsæ og með „REP 40“ áletrað í bláu.

AUGTYRO 160 mg hörð hylki (hylki) eru blá, ógegnsæ og með „REP 160“ áletrað í hvítu.

AUGTYRO 40 mg er fáanlegt í öskju sem inniheldur eitt glas með annaðhvort 60 eða 120 hörðum hylkjum.

AUGTYRO 160 mg er pakkað í þynnuspjöld sem innihalda 10 hörð hylki. Hver pakkning inniheldur annaðhvort 20 eða 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

Framleiðandi

Swords Laboratories Unlimited Company

T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@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.ismedical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKAÐSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).