

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUGTYRO 40 mg harde capsules
AUGTYRO 160 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AUGTYRO 40 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 40 mg repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 160 mg repotrectinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard (capsule)

AUGTYRO 40 mg harde capsules

Harde gelatine capsule, maat 0 (21,7 mm lang), met witte ondoorzichtige romp en dop, en met de opdruk 'REP 40' in blauwe inkt op de dop.

AUGTYRO 160 mg harde capsules

Harde gelatine capsule, maat 0 (21,7 mm lang), met blauwe ondoorzichtige romp en dop, en met de opdruk 'REP 160' in witte inkt op de dop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AUGTYRO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *ROS1*-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

AUGTYRO als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder met gevorderde solide tumoren die een *NTRK*-genfusie tot expressie brengen, en die

- eerder behandeld zijn met een *NTRK*-remmer, of
- niet eerder een *NTRK*-remmer hebben gekregen en bij wie behandelopties die niet gericht zijn op *NTRK*, beperkt klinisch voordeel bieden of zijn uitgeput (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met AUGTYRO moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring hebben met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Testen op *ROS1*

Selectie van patiënten voor behandeling met repotrectinib, gebaseerd op *ROS1*-positieve status bij NSCLC moet worden beoordeeld met CE-gemarkeerde *in vitro* diagnostiek (IVD) met het overeenkomende beoogde doel. Wanneer geen CE-gemarkeerde IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 4.1 en 5.1).

Testen op *NTRK*

Selectie van patiënten voor behandeling met repotrectinib, gebaseerd op *NTRK*-positieve status bij solide tumoren moet worden beoordeeld met CE-gemarkeerde IVD met het overeenkomende beoogde doel. Wanneer geen CE-gemarkeerde IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

ROS1-positieve niet-kleincellige longkanker

De aanbevolen dosis bij volwassenen is 160 mg repotrectinib eenmaal daags gedurende 14 dagen, gevolgd door 160 mg repotrectinib tweemaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

NTRK-genfusie-positieve solide tumoren

De aanbevolen dosis bij volwassenen en pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder is 160 mg repotrectinib eenmaal daags gedurende 14 dagen, gevolgd door 160 mg repotrectinib tweemaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een patiënt een dosis vergeet in te nemen of op enig moment na het innemen van een dosis braakt, moeten de daaropvolgende doses worden hervat zoals voorgeschreven. Er mogen geen twee doses tegelijkertijd worden ingenomen.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De aanbevolen dosisverlagingen vanwege bijwerkingen staan vermeld in tabel 1:

Tabel 1: Aanbevolen dosisverlagingen vanwege bijwerkingen

Voorgeschreven dosis	Dosisverlaging	
	Eerste voorval	Tweede voorval
160 mg eenmaal daags	120 mg eenmaal daags	80 mg eenmaal daags
160 mg tweemaal daags	120 mg tweemaal daags	80 mg tweemaal daags

De aanbevolen dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen staan vermeld in tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen

Bijwerkingen	Ernst*	Dosisaanpassing
Effecten op het centraal zenuwstelsel	Ondraaglijk Graad 2	- Onderbreken tot minder dan of gelijk aan graad 1 of baseline. - Hervatten met dezelfde of een lagere dosis, zoals klinisch geschikt geacht.
	Graad 3	- Onderbreken tot minder dan of gelijk aan graad 1 of baseline. - Hervatten met een lagere dosis.
	Graad 4	Definitief staken.
Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis	Elke graad	- Onderbreken indien ILD/pneumonitis wordt vermoed. - Definitief staken indien ILD/pneumonitis wordt bevestigd.
Andere klinisch relevante bijwerkingen	Ondraaglijk Graad 2	- Onderbreken tot minder dan of gelijk aan graad 1 of baseline. - Hervatten met dezelfde of een lagere dosis bij verdwijnen binnen 4 weken.
	Graad 3 of 4	- Onderbreken tot bijwerking verdwijnt of herstelt of verbetering tot graad 1 of baseline. - Hervatten met dezelfde of een lagere dosis bij verdwijnen binnen 4 weken. - Definitief staken als bijwerking niet verdwijnt binnen 4 weken. - Definitief staken bij terugkerende voorvallen van graad 4.

*Gradering volgens *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0*

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is geen onderzoek gedaan naar AUGTYRO bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 1,0$ tot $1,5$ maal ULN of ASAT $> \text{ULN}$). AUGTYRO is niet onderzocht bij patiënten met een matige (totaalbilirubine $> 1,5$ tot 3 maal ULN) of ernstige (totaalbilirubine > 3 maal ULN) leverfunctiestoornis en AUGTYRO mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige/ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AUGTYRO bij kinderen jonger dan 18 jaar met *ROS1*-positieve NSCLC zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van AUGTYRO bij kinderen jonger dan 12 jaar met *NTRK*-positieve solide tumoren zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

AUGTYRO is bedoeld voor oraal gebruik. De capsules moeten elke dag op hetzelfde tijdstip in hun geheel worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden geopend, fijngemaakt of op gekauwd worden en de inhoud van de capsule mag niet worden opgelost.

AUGTYRO kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2), maar mag niet worden ingenomen met grapefruit, grapefruitsap of bittersinaasappels (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Werkzaamheid bij verschillende tumortypes

Het voordeel van AUGTYRO is vastgesteld in eenarmige onderzoeken bij volwassen patiënten (N = 88) bij wie de tumoren *NTRK*-genfusies vertonen. Gunstige effecten van AUGTYRO zijn gezien op basis van het algehele responspercentage en de responsduur bij een beperkt aantal tumortypes. Het effect kan kwantitatief verschillen afhankelijk van het tumortype, alsook van de gelijktijdige genoomveranderingen (zie rubriek 5.1).

Centraal zenuwstelsel (CZS)

Er is een breed spectrum van bijwerkingen van het CZS gemeld bij patiënten die AUGTYRO kregen, waaronder duizeligheid, ataxie en cognitieve stoornissen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze risico's met AUGTYRO, omdat ze de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Patiënten moeten worden geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen als ze bijwerkingen van het CZS ervaren (zie rubriek 4.7). De behandeling met AUGTYRO moet worden onderbroken en vervolgens worden hervat met dezelfde of een lagere dosis bij verbetering, of definitief worden gestaakt op basis van de ernst (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Patiënten moeten worden geadviseerd om symptomen van ILD/pneumonitis te melden, waaronder kortademigheid, hoesten, piepen, pijn of benauwdheid op de borst en haemoptysis. Patiënten moeten worden gecontroleerd op nieuwe of verergerende longsymptomen die kunnen wijzen op ILD/pneumonitis. De behandeling met AUGTYRO moet worden onderbroken bij patiënten met vermoedelijke ILD/pneumonitis en het gebruik moet definitief worden gestaakt indien ILD/pneumonitis wordt bevestigd (zie rubriek 4.2).

Skeletfracturen

Skeletfracturen zijn gemeld bij volwassenen en pediatrie patiënten die tijdens klinische onderzoeken zijn behandeld met AUGTYRO. Bij volwassen en pediatrie patiënten traden sommige fracturen op na een val of ander trauma van het aangedane gebied. Bij sommige patiënten werden radiologische afwijkingen gemeld die mogelijk wijzen op betrokkenheid van de tumor. Bij zowel volwassen als pediatrie patiënten betrof het in de meeste gevallen fracturen van de onderste ledematen (bijv. fibula, tibia of voet). Patiënten met tekenen of symptomen van fracturen (bijv. pijn, veranderingen in mobiliteit, misvorming) moeten onmiddellijk worden onderzocht.

Hepatotoxiciteit

Geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit is gemeld bij patiënten die met AUGTYRO werden behandeld (zie rubriek 4.8). Leverfunctietests, waaronder ALAT, ASAT en bilirubine, moeten worden uitgevoerd zoals klinisch geïndiceerd.

Leverfunctiestoornis

AUGTYRO is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. AUGTYRO mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis vanwege het mogelijke risico op overmatige blootstelling en een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Anticonceptie bij vrouwen en mannen

AUGTYRO kan schade toebrengen aan de foetus bij toediening aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten onder medisch toezicht een zwangerschapstest ondergaan voordat de behandeling met AUGTYRO wordt gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met AUGTYRO en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

AUGTYRO kan de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva, waaronder orale anticonceptiva, verminderen (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms gebruiken tijdens de behandeling met AUGTYRO en gedurende 4 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Pediatrische patiënten

Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn niet beschikbaar met betrekking tot het gebruik van AUGTYRO bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder.

Geneesmiddelinteracties

Gelijktijdig gebruik van AUGTYRO met een sterke of matige CYP3A/Pgp-remmer verhoogt de plasmaconcentraties van repotrectinib (zie rubriek 4.5), wat het risico op bijwerkingen kan verhogen. Gelijktijdig gebruik van AUGTYRO met een sterke of matige CYP3A/Pgp-remmer dient te worden vermeden.

Tijdens de behandeling met AUGTYRO moet de consumptie van grapefruit en grapefruitproducten worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van AUGTYRO met een sterke of matige CYP3A/Pgp-inductor verlaagt de concentraties van repotrectinib (zie rubriek 4.5), wat de werkzaamheid van AUGTYRO kan verminderen, en moet worden vermeden.

Hulpstoffen

AUGTYRO bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van *in vitro* gegevens is repotrectinib een substraat voor CYP3A4 en Pgp.

Effecten van andere middelen op repotrectinib

Effect van CYP3A4-remmers en Pgp-remmers op repotrectinib

Gelijktijdige toediening van meerdere orale doses itraconazol (een sterke CYP3A4- en Pgp-remmer) met een enkele dosis van 80 mg repotrectinib verhoogde de AUC_{0-inf} van repotrectinib met een factor 5,9 en de C_{max} met een factor 1,7. Gelijktijdige toediening van AUGTYRO met sterke of matige CYP3A4- of Pgp-remmers (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, verapamil, nifedipine, felodipine, fluvoxamine, grapefruit of bittersinaasappels) verhoogt de plasmaconcentratie van repotrectinib en moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Effect van CYP3A4- en Pgp-inductoren op repotrectinib

Gelijktijdige toediening van meerdere orale doses rifampicine (een sterke CYP3A4- en Pgp-inductor) met een enkele dosis van 160 mg repotrectinib verminderde de AUC_{0-inf} van repotrectinib met 92% en de C_{max} met 79%. Gelijktijdige toediening van AUGTYRO met sterke of matige CYP3A4- of Pgp-inductoren (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], apalutamide, ritonavir) verlaagt de plasmaconcentratie van repotrectinib en moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Effecten van repotrectinib op andere middelen

Effect van repotrectinib op CYP3A4-substraten

Repotrectinib is een matige CYP3A4-inductor. Gelijktijdige toediening van 160 mg repotrectinib eenmaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door een tweemaal daagse dosering gedurende 7 dagen verminderde de AUC_{0-inf} van een enkele dosis midazolam (een CYP3A4-substraat) met 69% en de C_{max} met 48%. Voorzichtigheid is geboden wanneer CYP3A4-substraten (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, cisapride, cyclosporine, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatine en simvastatine) gelijktijdig worden toegediend met repotrectinib, vanwege het risico op therapeutisch falen.

Effect van repotrectinib op CYP2B6-substraten

In vitro onderzoeken wijzen erop dat repotrectinib een CYP2B6-inductor is. Gelijktijdige toediening van AUGTYRO met gevoelige substraten van CYP2B6 (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, bupropion, efavirenz) kan de blootstelling hieraan verminderen.

Effect van repotrectinib op substraten van door PXR gereguleerde enzymen

In vitro onderzoeken wijzen erop dat repotrectinib door pregnaan X-receptor (PXR) gereguleerde enzymen kan induceren, waaronder CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGT. *In vitro* gegevens wijzen er ook op dat repotrectinib CYP2C8, CYP2C9 en UGT1A1 remt. Het netto *in vivo* effect van inductie en remming, of de klinische relevantie hiervan, is niet bekend. Gelijktijdige toediening van AUGTYRO met CYP2C8-, CYP2C9- of CYP2C19-substraten (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, repaglinide, warfarine, tolbutamide en omeprazol) kan de blootstelling hieraan veranderen.

Effect van repotrectinib op andere substraten van transporteiwitten

In vitro gegevens wijzen erop dat repotrectinib de transporteiwitten Pgp, borstkankerresistent eiwit (BCRP), organisch aniontransporterend polypeptide (OATP1B1), multidrug- en toxine-extrusie-eiwit (MATE1) en MATE2-K remt. Gelijktijdige toediening van AUGTYRO met gevoelige substraten van Pgp (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, dabigatran etexilaat, digoxine, edoxaban of fexofenadine), BCRP (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, methotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), OATP1B1 (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, valsartan, statines), MATE1 of MATE2-K (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, metformine) kan de blootstelling hieraan verhogen. De klinische relevantie is niet bekend.

Orale anticonceptiva

Repotrectinib is een matige CYP3A4-inductor die de blootstelling aan progestine of oestrogeen dusdanig kan verlagen dat de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva, waaronder orale anticonceptiva, verminderd zou kunnen worden. Vrouwen die systemisch werkende

hormonale anticonceptiva gebruiken, wordt daarom geadviseerd een barrièremethode te gebruiken (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten onder medisch toezicht een zwangerschapstest ondergaan voordat de behandeling met AUGTYRO wordt gestart.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met AUGTYRO en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis. AUGTYRO kan de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva, waaronder orale anticonceptiva, verminderen. Indien hormonale anticonceptie wordt gebruikt, moet aan vrouwen die zwanger kunnen worden, worden geadviseerd om een aanvullende barrièremethode te gebruiken (zie rubriek 4.5).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis AUGTYRO.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van AUGTYRO bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme van repotrectinib is gebleken dat repotrectinib bij toediening aan zwangere vrouwen schadelijke effecten op de foetus kan veroorzaken. AUGTYRO mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met AUGTYRO noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of repotrectinib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met AUGTYRO en gedurende 10 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met repotrectinib (zie rubriek 5.3). Het effect van repotrectinib op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AUGTYRO heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over mogelijke effecten op het CZS en visusstoornissen met AUGTYRO, omdat deze effecten invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden of machines te gebruiken indien ze bijwerkingen van het CZS en visusstoornissen ervaren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen waren duizeligheid (65%), dysgeusie (57%), constipatie (39%), paresthesie (39%), anemie (38%) en dyspneu (31%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren pneumonie (6,2%), dyspneu (3,5%), pleurale effusie (3,0%), pyrexie (1,2%), spierzwakte (1,1%), anemie (1,1%) en pneumonitis (1,1%). Bijwerkingen van graad ≥ 3 traden op bij 43% van de patiënten, waarbij anemie (8,8%), dyspneu (6,7%), pneumonie (5,7%), creatinefosfokinase in bloed verhoogd (3,4%), gewichtstoename (3,2%), aspartaataminotransferase verhoogd (2,7%), pleurale effusie (2,3%) en neutrofielentelling verlaagd (2,1%) het vaakst werden gemeld. Bij 6,2% van de patiënten werd de behandeling definitief gestaakt vanwege bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 en 4 geven een samenvatting van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die met AUGTYRO werden behandeld in respectievelijk het TRIDENT-1-onderzoek bij volwassenen (n = 565) en het CARE-onderzoek (n = 38) dat pediatrie patiënten omvatte. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tenzij anders vermeld zijn de frequenties van bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken die zijn vastgesteld bij patiënten die in klinisch onderzoek werden blootgesteld aan AUGTYRO met een mediane duur van 7,6 maanden. Zie rubriek 5.1 voor informatie over het klinische hoofdonderzoek.

Tabel 3: Bijwerkingen bij volwassen patiënten die werden behandeld met AUGTYRO

		% alle graden	% graad ≥ 3
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Zeer vaak	pneumonie	10,3	5,7
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	anemie	38,1	8,8
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Vaak	hyperurikemie ^a	5,0	0,7
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	duizeligheid ^b	65,5	3,2
	ataxie ^c	29,0	0,5
	cognitieve stoornissen ^d	22,3	1,2
	paresthesie ^e	39,1	0,7
	perifere sensorische neuropathie ^f	20,2	1,1
	slaapstoornissen ^g	17,3	0,2
	hoofdpijn	20,0	0,4
	dysgeusie ^h	56,5	0
Oogaandoeningen			
Zeer vaak	visusstoornissen ⁱ	14,2	0,5

		% alle graden	% graad ≥ 3
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak	dyspneu	31,3	6,7
	hoesten	18,9	0,2
Vaak	pneumonitis ^j	3,2	0,9
	pleurale effusie	7,1	2,3
Maagdarmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	misselijkheid	20,7	1,2
	braken	14,5	1,1
	constipatie	39,3	0,2
	diarree	15,0	0,9
Vaak	buikpijn	7,3	0,5
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Zeer vaak	spierzwakte	21,6	1,9
	pijn in extremiteit	11,9	0,4
	artralgie	15,2	0,4
	myalgie	12,2	0,5
	rugpijn	10,1	0,5
Vaak	skeletfracturen ^k	3,5	0,5
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	pyrexie	12,7	0,7
	vermoeidheid	24,8	1,2
	verminderde eetlust	11,3	0,4
	perifeer oedeem	11,7	0
Onderzoeken			
Zeer vaak	creatinefosfokinase in bloed verhoogd	17,5	3,4
	gewichtstoename	14,7	3,2
	alanine-aminotransferase verhoogd	22,1	1,9
	aspartaataminotransferase verhoogd	20,9	2,7
Vaak	lymfocytentelling verlaagd	4,6	1,6
	wittebloedceltelling verlaagd	9,0	0,9
	neutrofielentelling verlaagd	8,0	2,1
	gamma-glutamyltransferase verhoogd	6,7	1,2
	bloed alkalische fosfatase verhoogd	8,3	1,1
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Vaak	vallen	4,6	0,5

^a Hyperurikemie (hyperurikemie, bloed urinezuur verhoogd)

^b Duizeligheid (duizeligheid, vertigo, duizeligheid houdingsafhankelijk, duizeligheid bij inspanning, positionele vertigo)

^c Ataxie (ataxie, loopstoornis, evenwichtsstoornis, cerebellaire ataxie, coördinatie afwijkend, nystagmus)

^d Cognitieve stoornissen (geheugenstoornis, aandachtsstoornis, cognitieve stoornis, verwardheid, delirium, amnesie, aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis, afasie, veranderd bewustzijn, verminderd bewustzijn, bradyfrenie, waan,

dysgrafie, hallucinatie, intellectuele handicap, psychische stoornis, psychische toestandsveranderingen, neurologische decompensatie)

^e Paresthesie (paresthesie, hypo-esthesie, dysesthesie, branderig gevoel, anesthesie, formicatie)

^f Perifere sensorische neuropathie (neuralgie, perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere sensimotorische neuropathie, polyneuropathie)

^g Slaapstoornissen (sommolentie, insomnia, hypersomnie, slaapapneusyndroom, slaapstoornis, abnormale dromen, narcolepsie, obstructief slaapapneusyndroom, snurken)

^h Dysgeusie (dysgeusie, smaakstoornis, ageusie, sensibele stoornis, allodynie, hypogeusie, gevoelsverlies)

ⁱ Visusstoornissen (wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen, droge ogen, fotofobie, gezichtsvelduitval, conjunctivitis, diplopie, oogpijn, periorbitaal oedeem, asthenopie, cataract, ooghematoom, fotosensitiviteitsreactie, scherpzien gereduceerd, glasvochtinsluitels, blefarospasme, cataract nucleair, kleurenblindheid, ooginfectie, oogoeedeem, oogzwelling, ooglidandoening, ooglidletsel, oogledenjeuk, glaucoom, iridocyclitis, myopie, nachtblindheid, oftalmische herpes zoster, oogkasoeedeem)

^j Pneumonitis (pneumonitis, interstitiële longziekte)

^k Skeletfracturen (voetbreuk, ribfractuur, pathologische fractuur, acetabulumfractuur, enkelbreuk, femurfractuur, fibulafractuur, compressiefractuur van de wervelkolom, sternumfractuur, fractuur van de bovenste ledematen)

Tabel 4: Bijwerkingen bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar die werden behandeld met AUGTYRO in het CARE-onderzoek*

		% alle graden	% graad ≥ 3
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Vaak	pneumonie	5,3	2,6
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	anemie	50,0	15,8
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	toegenomen eetlust	13,2	0
	hyperkaliëmie	10,5	0
	hyperurikemie ^a	15,8	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	duizeligheid	21,1	0
	ataxie ^b	15,8	0
	cognitieve stoornissen ^c	10,5	0
	paresthesie	13,2	0
	slaapstoornissen ^d	18,4	2,6
	hoofdpijn	31,6	0
	dysgeusie ^e	26,3	0
Vaak	perifere sensorische neuropathie ^f	5,3	0
Oogaandoeningen			
Zeer vaak	visusstoornissen ^g	10,5	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak	dyspneu	15,8	2,6
	hoesten	26,3	0
Vaak	pleurale effusie	5,3	2,6
Maagdarmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	misselijkheid	28,9	0
	braken	21,1	0
	constipatie	39,5	2,6
	diarree	18,4	5,3
	buikpijn	15,8	2,6
Vaak	paresthesie van de mond	7,9	0

		% alle graden	% graad ≥ 3
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Zeer vaak	skeletfracturen ^h	18,4	5,3
	artralgie	10,5	0
Vaak	myalgie	7,9	0
	spierzwakte	7,9	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	pyrexie	26,3	0
	vermoeidheid	36,8	2,6
Onderzoeken			
Zeer vaak	creatinefosfokinase in bloed verhoogd	15,8	0
	gewichtstoename	26,3	15,8
	lymfocytentelling verlaagd	18,4	0
	wittebloedceltelling verlaagd	23,7	0
	neutrofielentelling verlaagd	21,1	2,6
	aspartaataminotransferase verhoogd	23,7	2,6
	bloed alkalische fosfatase verhoogd	13,2	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Vaak	vallen	7,9	0

^a Hyperurikemie (hyperurikemie, bloed urinezuur verhoogd)

^b Ataxie (loopstoornis, ataxie)

^c Cognitieve stoornissen (afasie, verwarde toestand, geheugenstoornis, aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis, verminderd bewustzijn)

^d Slaapstoornissen (sommolentie, insomnia, obstructief slaapapneusyndroom)

^e Dysgeusie (dysgeusie, allodynie)

^f Perifere sensorische neuropathie (perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie)

^g Visusstoornissen (wazig zien, oogpijn, hemianopsie homoniem, fotofobie, afgenomen gezichtsvermogen)

^h Skeletfracturen (enkelbreuk, voetbreuk, stressfractuur, fibulafractuur, fractuur, tibiafractuur)

* Frequenties omvatten gegevens van twee volwassen patiënten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Duizeligheid

Onder de 565 volwassen patiënten die ten minste één dosis AUGTYRO kregen in TRIDENT-1, werd duizeligheid (waaronder duizeligheid, vertigo, duizeligheid houdingsafhankelijk, duizeligheid bij inspanning, positionele vertigo) gemeld bij 65,5% (370/565) van de patiënten; duizeligheid van graad 3 werd gemeld bij 3,2% (18/565) van de patiënten.

De mediane tijd tot aanvang was 7 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,1 jaar). Herstel trad op bij 187 patiënten (50,5%), met een mediane tijd tot herstel van 40,0 weken (spreiding: 0,1 week tot 323,6+ weken). Bij 11,5% (65/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig en bij 10,3% (58/565) was dosisonderbreking van AUGTYRO nodig vanwege duizeligheid.

Ataxie

Ataxie (waaronder ataxie, loopstoornissen, evenwichtsstoornis, cerebellaire ataxie en afwijkende coördinatie) werd gemeld bij 29,0% (164/565) van de patiënten; ataxie van graad 3 werd gemeld bij 0,5% (3/565) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 17 dagen (spreiding: 1 dag tot 3,1 jaar). Herstel trad op bij 85 patiënten (51,8%), met een mediane tijd tot herstel van 28,4 weken (spreiding: 0,4+ week tot 257,6+ weken). Bij 7,6% (43/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig, bij 5,0% (28/565) was dosisonderbreking nodig en 0,2% (1/565) staakte de behandeling met AUGTYRO vanwege ataxie.

Cognitieve stoornissen

Cognitieve stoornissen werden gemeld bij 22,3% (126/565) van de patiënten. Cognitieve stoornissen omvatten geheugenstoornis (12,2%), aandachtsstoornis (10,3%), cognitieve stoornis (6,2%), verwardheid (2,1%), delirium (1,2%), amnesie (0,9%), aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis,

afasie (elk 0,7%), verminderd bewustzijn (0,5%), veranderd bewustzijn, neurologische decompensatie (elk 0,4%), bradyfrenie, waan, dysgrafie, hallucinaties, intellectuele handicap, psychische stoornis en psychische toestandsveranderingen (elk 0,2%); cognitieve stoornissen van graad 3 werden gemeld bij 1,2% (7/565) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van cognitieve stoornissen was 37 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,1 jaar). Herstel trad op bij 56 patiënten (44,4%), met een mediane tijd tot herstel van 69,3 weken (spreiding: 0,1 week tot 235,7+ weken). Bij 1,9% (11/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig, bij 1,6% (9/565) was dosisonderbreking nodig en 0,9% (5/565) van de patiënten staakte de behandeling met AUGTYRO vanwege cognitieve bijwerkingen.

De incidenties van gemelde bijwerkingen van het CZS waren vergelijkbaar bij patiënten met of zonder CZS-metastasen.

Skeletfracturen

Skeletfracturen (waaronder voetbreuk, ribfractuur, pathologische fractuur, acetabulumfractuur, enkelbreuk, femurfractuur, fibulafractuur, compressiefractuur van de wervelkolom, sternumfractuur, fractuur van de bovenste ledematen) werden gemeld bij 3,5% (20/565) van de patiënten; skeletfracturen van graad 3 werden gemeld bij 0,4% (2/565) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 5,6 maanden (spreiding: 10 dagen tot 2,5 jaar). Herstel trad op bij 10 patiënten (50,0%), met een mediane tijd tot herstel van 40 weken (spreiding: 0,1 week tot 220,9+ weken). Dosisonderbreking was nodig bij 0,7% (4/565) van de patiënten. Staking van de behandeling met AUGTYRO was nodig bij 0,2% (1/565) van de patiënten vanwege skeletfracturen.

Skeletfracturen (waaronder enkelbreuk, voetbreuk, fractuur, stressfractuur, tibiafractuur en fibulafractuur) werden gemeld bij 18,4% (7/38) van de pediatrie patiënten; skeletfracturen van graad 3 werden gemeld bij 5,3% (2/38) van de pediatrie patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 4,2 maanden (spreiding: 25 dagen tot 16,9 maanden). Herstel trad op bij 57,1% (4/7) van de patiënten, met een tijd tot herstel van 10 dagen-6,7 maanden. Dosisonderbreking was nodig bij 10,5% (4/38) van de patiënten. Staking van de behandeling met AUGTYRO was nodig bij 2,6% (1/38) van de pediatrie patiënten vanwege skeletfracturen.

ILD/pneumonitis

Onder de 565 patiënten die met AUGTYRO werden behandeld, werd ILD/pneumonitis gemeld bij 3,2% (18/565) van de patiënten; ILD/pneumonitis van graad 3 werd gemeld bij 0,9% (5/565) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 56 dagen (18 dagen tot 11,7 maanden). Herstel trad op bij 12 patiënten (66,7%), met een mediane tijd tot herstel van 7,4 weken (spreiding: 0,6 week tot 67,7 weken). Bij 1,4% (8/565) van de patiënten was dosisonderbreking nodig, bij 0,5% (3/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig en 0,9% (5/565) van de patiënten staakte de behandeling met AUGTYRO definitief vanwege ILD/pneumonitis.

Dyspneu

Onder de 565 patiënten die met AUGTYRO werden behandeld, trad dyspneu op bij 31,3% (177/565) van de patiënten, met graad 3 bij 5,1% (29/565). De mediane tijd tot aanvang van dyspneu was 43 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,1 jaar). Herstel trad op bij 75 patiënten (42,4%), met een mediane tijd tot herstel van 35,6 weken (spreiding: 0,1 week tot 269,1+ weken). Bij 1,6% (9/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig, bij 6,5% (37/565) was dosisonderbreking nodig en 1,1% (6/565) van de patiënten moest de behandeling met AUGTYRO staken vanwege dyspneu.

Hepatotoxiciteit

Onder de 565 patiënten die met AUGTYRO werden behandeld, trad verhoogde alanine-transaminase (ALAT) op bij 22,1% (125/565) van de patiënten en trad verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT) op bij 20,9% (118/565), waaronder verhoogde ALAT van graad 3 bij 1,8% (10/565) en verhoogde ASAT van graad 3 bij 2,5% (14/565). De mediane tijd tot aanvang was 19 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,9 jaar). Herstel trad op bij 120 patiënten (78,9%), met een mediane tijd tot herstel van 5 weken (0,7+ week tot 92,0+ weken). Dosisonderbreking was nodig bij 3% (17/565) van de patiënten, dosisverlaging bij 1,2% (7/565) van de patiënten.

Visusstoornissen

Onder de 565 patiënten die AUGTYRO kregen, traden visusstoornissen op bij 14,2% (80/565) van de patiënten, waaronder visusstoornissen van graad 3 bij 0,5% (3/565). Tot de visusstoornissen behoorden wazig zien (4,1%), afgenomen gezichtsvermogen (2,3%) en droge ogen (1,6%). Herstel trad op bij 34 patiënten (42,5%), met een spreiding in de tijd tot herstel van 0,1 week tot 226,9+ weken. Bij 1,2% (7/565) van de patiënten was dosisonderbreking nodig, bij 0,2% (1/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig en 0,2% (1/565) van de patiënten staakte de behandeling met AUGTYRO definitief vanwege visusstoornissen.

Spierzwakte

AUGTYRO kan spierzwakte veroorzaken met of zonder verhoging van creatinefosfokinase (CFK). Onder de 565 patiënten die met AUGTYRO werden behandeld, trad spierzwakte op bij 21,6% (122/565) van de patiënten, met graad 3 bij 1,9% (11/565). De mediane tijd tot aanvang van spierzwakte was 39 dagen (spreiding: 1 dag tot 3,4 jaar). Herstel trad op bij 49 patiënten (40,2%), met een mediane tijd tot herstel van 86,6 weken (0,3 week tot 236,6+ weken). Bij 5,5% (31/565) van de patiënten was dosisonderbreking nodig, bij 4,8% (27/565) van de patiënten was dosisverlaging nodig en 0,9% (5/565) van de patiënten staakte de behandeling met AUGTYRO definitief vanwege spierzwakte.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van AUGTYRO werd onderzocht bij 38 pediatrische patiënten (waaronder 22 pediatrische patiënten < 12 jaar, 14 pediatrische patiënten van 12-17 jaar en 2 patiënten ≥ 18 jaar) met gevorderde of gemetastaseerde tumoren met *ALK*-, *ROS1*- of *NTRK1*-3-genfusies in het fase I/II, open-label, eenarmige, multicenter, multicohort CARE-onderzoek. Van de 14 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud waren 7 patiënten *NTRK*-positief.

Bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten, waren qua frequentie en intensiteit vergelijkbaar met die bij volwassenen, met uitzondering van skeletfracturen die bij pediatrische patiënten met een hogere frequentie werden waargenomen (18,4%) dan bij volwassenen (3,5%). Er waren geen duidelijke verschillen in het spectrum van gemelde bijwerkingen bij volwassenen en pediatrische patiënten en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen waargenomen. De voorvallen die zijn gemeld in de volwassen populatie, kunnen ook worden waargenomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren obstipatie, vermoeidheid en hoofdpijn. De meest voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 bij pediatrische patiënten waren gewichtstoename, diarree en skeletfracturen.

Ouderen

Van de 565 patiënten die AUGTYRO kregen, was 25% 65 jaar of ouder en was 6% 75 jaar of ouder. De frequentie van bijwerkingen was over het algemeen vergelijkbaar voor patiënten < 65 jaar en patiënten ≥ 65 jaar. De frequenties van ernstige bijwerkingen waren bij patiënten van 65-75 jaar (48%) en ≥ 75 jaar (63%) hoger dan bij patiënten van 18-65 jaar (37%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen bij patiënten van ≥ 65 jaar waren pneumonie, dyspneu en pleurale effusie. Het percentage gestaakte behandelingen was bij patiënten van 65-75 jaar (16%) en ≥ 75 jaar (23%) hoger dan bij patiënten van 18-65 jaar (9%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van AUGTYRO. Symptomen van overdosering zijn niet vastgesteld. In geval van overdosering moeten artsen algemene ondersteunende maatregelen nemen en symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX28

Werkingsmechanisme

Repotrectinib is een remmer van proto-oncogen tyrosine-proteïnekinase *ROS1* en de tropomyosinereceptor-tyrosinekinasen (TRK) TRKA, TRKB, TRKC en anaplastisch lymfoomkinase (ALK), met IC50-waarden van 0,05 tot 1,04 nM.

Fusie-eiwitten met *ROS1*- of TRK-domeinen kunnen het tumorverwekkende potentieel bevorderen door hyperactivatie van daaronder gelegen signaalroutes, wat leidt tot ongeremde celproliferatie. Het is aangetoond dat repotrectinib *in vitro* en *in vivo* een onderdrukking biedt van cellijnen die de beoogde fusie-oncogenen *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC en overeenkomstige mutaties (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}) tot expressie brengen. Repotrectinib bindt binnen de begrenzing van het ATP-bindende domein en vermijdt sterische interferentie van zowel solvent-front- als gatekeeper-mutaties.

Elektrofysiologisch hartonderzoek

Analyse van de ECG-gegevens van 334 patiënten in het TRIDENT-1 fase 2-onderzoek, die AUGTYRO in de aanbevolen dosis kregen (onbekende prandiale status), toonde aan dat de bovengrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van de gemiddelde QTcF-verandering ten opzichte van de baseline (Δ QTcF) groter was dan 10 milliseconden (ms) op enkele tijdpuitschattingen, maar < 20 ms bleef.

Patiënten met een verhoogd risico op QTc-verlenging werden niet geïnccludeerd in TRIDENT-1.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van repotrectinib werd onderzocht bij volwassen patiënten met solide tumoren met *ROS1*- of *NTRK1*-3-herschikkingen in een multicenter, eenarmig, open-label, multicohort klinisch fase I/II-onderzoek (TRIDENT-1). De patiënten kregen verschillende doses en schema's repotrectinib (156 [91%] kregen repotrectinib 160 mg oraal eenmaal daags gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling, gevolgd door 160 mg oraal tweemaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het algeheel responspercentage (ORR) door *Blinded Independent Central Review* (BICR) volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1. De secundaire eindpunten waren de responsduur (DOR), progressievrije overleving (PFS) door BICR volgens RECIST v1.1 en algehele overleving (OS). Intracranieel respons volgens gemodificeerde RECIST v1.1 werd beoordeeld door BICR. Tumorbeoordelingen door beeldvorming werden ten minste elke 8 weken uitgevoerd.

ROS1-positieve NSCLC

De werkzaamheid van repotrectinib werd onderzocht in een subgroep van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerde *ROS1*-positieve NSCLC, gepoold uit fase I/II van TRIDENT-1.

Patiënten moesten een ECOG-performance status ≤ 1 en een meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 hebben, ≥ 8 maanden follow-up vanaf de eerste dosis. Identificatie van *ROS1*-fusies in tumormonsters werd prospectief bepaald in lokale laboratoria met behulp van *next-generation sequencing* (NGS)-, *polymerase chain reaction* (PCR)- of fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH)-tests. Alle *ROS1*-positieve tumoren in een lokale FISH-test moesten in het centrale laboratorium worden bevestigd met een analytisch gevalideerde NGS-test. *ROS1*-fusies werden geïdentificeerd door NGS bij 57%, FISH bij 22% en PCR bij 21% van de patiënten. Alle patiënten werden beoordeeld op CZS-laesies bij baseline.

Onder de 121 patiënten die niet eerder met een *ROS1*-remmer waren behandeld, was de mediane leeftijd 57 jaar (spreiding: 28-93), 23% en 5% was respectievelijk 65 jaar of ouder en 75 jaar of ouder. De meerderheid was vrouw (56%), Aziatisch (60%) of wit (30%) en had nooit gerookt (63%). ECOG-performance status bij baseline was 0 (38%) en 1 (62%). Bij baseline had 92% van de patiënten gemetastaseerde ziekte, 25% van de patiënten had CZS-metastasen volgens BICR; 97% van de patiënten had adenocarcinoom; 26% van de patiënten had eerdere platinabevattende chemotherapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

Onder de 107 patiënten die 1 eerdere *ROS1* TKI (crizotinib 77%, entrectinib 21% en ceritinib 3%) hadden gekregen zonder eerdere platinabevattende chemotherapie, was de mediane leeftijd 57 jaar, (spreiding: 33-81), 29% en 8% was respectievelijk 65 jaar of ouder en 75 jaar of ouder. De meerderheid was vrouw (74%), Aziatisch (42%) of wit (49%); had nooit gerookt (68%); en had een ECOG-performance status van 0 (34%) en 1 bij baseline (66%). Bij baseline had 98% van de patiënten gemetastaseerde ziekte, 40% had CZS-metastasen volgens BICR en 96% had een adenocarcinoom.

Werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten bij *ROS1*-positieve NSCLC-patiënten volgens BICR-beoordeling

Werkzaamheidsparameters	<i>ROS1</i> -remmer-naïeve patiënten (N = 121)	<i>ROS1</i> -remmer-voorbehandelde patiënten (N = 107)
Bevestigd geheel responspercentage (ORR), % (95%-BI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Percentage complete respons N (%)	15 (12)	8 (8)
Percentage gedeeltelijke respons N (%)	78 (65)	44 (41)
Mediane responsduur (mDOR) in maanden (95%-BI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Spreiding (maanden)	1,4+ - 49,7+	1,8+ - 31,4
% duurzame respons na 12 maanden (95%-BI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
% duurzame respons na 18 maanden (95%-BI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
% duurzame respons na 24 maanden (95%-BI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

DOR-mijlpalen zijn door Kaplan-Meier-schattingen.

Minimale follow-up was 7 maanden.

+geeft aanhoudende respons aan.

NE: Niet geschat

De mediane tijd tot respons was 1,84 (spreiding 1,5; 7,4) maanden voor TKI-naïeve patiënten en 1,84 (spreiding 1,6; 22,1) maanden voor TKI-voorbehandelde patiënten.

Onder de 121 TKI-naïeve patiënten, hadden er 14 meetbare CZS-metastasen bij baseline zoals beoordeeld door BICR (4 patiënten hadden een CZS-interventie binnen 60 dagen na de eerste dosis onderzoeksbehandeling) en er werd een intracranieële respons waargenomen bij 12 patiënten

(3 complete respons en 9 gedeeltelijke respons), voor een intracranie ORR van 86% (95%-BI: 57; 98). Onder de 107 TKI-voorbehandelde patiënten zonder voorafgaande platinabevattende chemotherapie, hadden er 23 meetbare CZS-metastasen bij baseline zoals beoordeeld door BICR (7 patiënten hadden een CZS-interventie binnen 60 dagen na de eerste dosis onderzoeksbehandeling) en er werd een intracranie respons waargenomen bij 10 patiënten (2 complete respons en 8 gedeeltelijke respons), voor een intracranie ORR van 44% (95%-BI: 23; 66).

Bij 35 *ROS1* TKI-voorbehandelde patiënten met een solvent-front-mutatie was de ORR 51,4% (95%-BI: 34,0; 68,6).

NTRK-genfusie-positieve solide tumoren

De werkzaamheid van repotrectinib werd onderzocht in een populatie van patiënten met lokaal gevorderd (niet in aanmerking komend voor operatie, bestraling of multimodale therapie) of gemetastaseerde *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren, gepoold uit fase I/II. Patiënten moesten ECOG-performance status ≤ 1 en meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 hebben, en ≥ 8 maanden follow-up vanaf de eerste dosis. Identificatie van *NTRK*-genfusies in tumormonsters werd prospectief bepaald in lokale laboratoria met NGS-, PCR- of FISH-tests. Alle tumoren die positief testen op een *NTRK* 1-3-genfusie in een lokale FISH-test moesten in het centrale laboratorium worden bevestigd met een analytisch gevalideerde NGS-test. *NTRK*-fusies werden geïdentificeerd door NGS bij 96%, FISH bij 2,5% en PCR bij 1,7% van de patiënten. Alle patiënten werden beoordeeld op CZS-laesies bij baseline.

Onder de 51 TKI-naïeve patiënten in fase I/II was de mediane leeftijd 61 jaar (spreiding: 25-84), 41% en 12% waren respectievelijk 65 jaar of ouder en 75 jaar of ouder. De meerderheid was vrouw (53%); Aziatisch (51%) of wit (25%). ECOG-performance status bij baseline was 0 (45%) en 1 (55%). Bij baseline had 96% van de patiënten gemetastaseerde ziekte en 20% van de patiënten had CZS-metastasen volgens BICR.

De meest voorkomende tumoren waren NSCLC (53%), schildklierkanker (12%), speekselklierkanker (10%) en wekedelensarcoom (6%).

Van de 69 TKI-voorbehandelde patiënten in fase I/II had 17% van de patiënten 2 eerdere TKI-therapieën gekregen, 52% van de patiënten larotrectinib en 46% entrectinib. De mediane leeftijd was 56 jaar (spreiding: 18-81); 36% en 7% was respectievelijk 65 jaar of ouder en 75 jaar of ouder. De patiënten waren vrouw (48%); Aziatisch (30%) of wit (58%). ECOG-performance status bij baseline was 0 (39%) en 1 (61%). Bij baseline had 91% van de patiënten gemetastaseerde ziekte en had 23% van de patiënten CZS-metastasen volgens BICR. De meest voorkomende tumoren waren NSCLC (25%), speekselklierkanker (17%), wekedelensarcoom (15%) en schildklierkanker (10%).

ORR en DOR werden beoordeeld door BICR en volgens RECIST v1.1. Intracranie respons volgens gemodificeerde RECIST v1.1 werd beoordeeld door BICR. Tumorbeoordelingen door beeldvorming werden ten minste elke 8 weken uitgevoerd. De populatie voor primaire werkzaamheid bestond uit 51 patiënten die nog niet eerder een TKI-remmer hadden gekregen en 69 patiënten die 1 eerdere TKI-remmer hadden gekregen. De werkzaamheidsresultaten met een minimale follow-up van 8 maanden zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Algehele werkzaamheid volgens BICR bij volwassenen met *NTRK*-genfusie-positieve tumoren

Werkzaamheidsparameters	TKI-naïeve patiënten (n = 51)	TKI-voorbehandelde patiënten (n = 69)
Bevestigd algeheel responspercentage (ORR), % (95%-BI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Complete respons N (%)	8 (16)	2 (3)
Gedeeltelijke respons N (%)	22 (43)	31 (45)

Werkzaamheidsparameters	TKI-naïeve patiënten (n = 51)	TKI-voorbehandelde patiënten (n = 69)
Mediane responsduur (mDOR) in maanden (95%-BI)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Spreiding (maanden)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
% duurzame respons na 6 maanden (95%-BI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
% duurzame respons na 9 maanden (95%-BI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
% duurzame respons na 12 maanden (95%-BI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95%-BI's zijn gebaseerd op Kaplan-Meier-methodologie met behulp van de Greenwood-variantieschatting

DOR-mijlpalen zijn door Kaplan-Meier-schattingen

Minimale follow-up was 8 maanden

+ geeft aanhoudende respons aan

NE: Niet geschat

De mediane tijd tot respons was 1,8 (spreiding 1,6; 7,3) maanden voor TKI-naïeve patiënten en 1,9 (spreiding 1,7; 3,7) maanden voor TKI-voorbehandelde patiënten.

Bij 30 *NTRK* TKI-voorbehandelde patiënten met een solvent-front-mutatie bij baseline was de ORR 53% (95%-BI: 34,3; 71,7).

ORR en DOR per tumortype bij volwassen patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren worden weergegeven in tabel 7 hieronder.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten bij TKI-naïeve *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Tumortype	Patiënten (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Spreiding (maanden)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Schildklierkanker	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Speekselklierkanker	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarcoom, weke delen	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Overige*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Colorectaal carcinoom	2	CR, SD	NA	7,5+
Borstkanker	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastoom	1	SD	NA	NA
Cholangiocarcinoom	1	PD	NA	NA
Perifere zenuwschedetumor	1	PR	NA	23,0+

* Inclusief slokdarmcarcinoom, prostaatkanker en hoofd- en halskanker

PD: progressieve ziekte; PR: gedeeltelijke respons; SD: stabiele ziekte; NA: niet van toepassing

+ geeft aanhoudende respons aan

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten bij TKI-voorbehandelde *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren

Tumortype	Patiënten (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Spreiding (maanden)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Speekselklierkanker	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarcoom, weke delen	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Schildklierkanker	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Overige*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Colorectaal carcinoom	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5

Tumortype	Patiënten (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95%-BI	Spreading (maanden)
Glioblastoom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuro-endocriene tumor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Pancreascarcinoom	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiocarcinoom	2	PR, PD	NA	1,8
Perifere zenuwschedetumor	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Borstkanker	1	PR	NA	15,6+

* Inclusief galblaaskanker, cervixcarcinoom, gastro-intestinale stromatumor, muco-epidermoïd carcinoom en onbekende primaire kanker

PD: progressieve ziekte; PR: gedeeltelijke respons; SD: stabiele ziekte; NA: niet van toepassing

+ geeft aanhoudende respons aan

Vanwege de zeldzaamheid van *NTRK*-genfusie-positieve kanker werden patiënten met meerdere tumortypes onderzocht, met beperkte aantallen patiënten voor sommige tumortypes, wat resulteert in onzekerheid in de ORR-schatting per tumortype. De ORR in de totale populatie weerspiegelt mogelijk niet de verwachte respons in een specifiek tumortype.

AUGTYRO werd onderzocht bij pediatrische patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK*-verandering in het fase I/II, open-label, eenarmige, multicenter, multicohort CARE-onderzoek. De werkzaamheid werd beoordeeld bij patiënten die AUGTYRO oraal kregen als 160 mg eenmaal daags, of 160 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door 160 mg tweemaal daags of een equivalente dosis voor volwassenen, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten moesten een Lansky-score (< 16 jaar) of Karnofsky-score (≥ 16 jaar) van ten minste 50 hebben en meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 of *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria* (RANO). Patiënten met een primaire CZS-tumor of CZS-metastasen moesten neurologisch stabiel zijn en een stabiele of afnemende dosis steroïden krijgen gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek.

Identificatie van *NTRK1-3*-genfusies in tumormonsters werd prospectief bepaald in lokale laboratoria met NGS-, PCR- of FISH-tests. Alle tumoren die positief testen op een *NTRK*-genfusie in een lokale FISH-test moeten retrospectief in het centrale laboratorium worden bevestigd met een analytisch gevalideerde NGS-test.

Primaire werkzaamheidseindpunten waren ORR door BICR volgens RECIST v1.1 of RANO en secundaire werkzaamheidseindpunten waren DOR en PFS door BICR volgens RECIST v1.1 of RANO en OS. Tumorbeoordelingen door beeldvorming werden ten minste elke 8 weken uitgevoerd.

Dertien *NTRK*-positieve pediatrische patiënten (leeftijdsspreiding: 1 jaar tot 15 jaar oud; 5 waren 12-17 jaar oud) met meetbare ziekte bij baseline volgens BICR en ten minste één scan na baseline, werden beoordeeld in het CARE-onderzoek. Hiervan waren er 5 *NTRK* TKI-naïef (3 CZS-tumoren en 2 solide tumoren) en 8 hadden eerder een *NTRK* TKI-behandeling gehad (3 CZS-tumoren en 5 solide tumoren).

Onder de 5 TKI-naïeve patiënten werden 1 complete respons en 2 gedeeltelijke responsen waargenomen. Onder de 8 TKI-voorbehandelde patiënten waren 2 gedeeltelijke responsen.

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AUGTYRO in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters voor repotrectinib zijn gekarakteriseerd bij patiënten met *NTRK*-genfusie-positieve solide tumoren, *ROS1*-positieve NSCLC, en bij gezonde proefpersonen. Toenamen van de maximale concentratie ($C_{\max}$) en oppervlakte onder de curve in de tijd tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$) voor repotrectinib waren ongeveer evenredig met de dosis (maar minder dan lineair) met geschatte hellingen van respectievelijk 0,78 en 0,70 over het enkele dosisbereik van 40 mg tot 240 mg. De steady-state farmacokinetiek was tijdsafhankelijk door auto-inductie van CYP3A4. De gemiddelde concentratie (C_{avg}) in de steady-state van een doseringsschema van 160 mg tweemaal daags is vergelijkbaar met de C_{avg} na toediening van een enkele dosis van 160 mg.

De geschatte steady-state geometrisch gemiddelde (CV%) $C_{\max}$ van repotrectinib is 572 ng/ml (38,3%), $C_{\min}$ is 158 ng/ml (57,7%) en C_{avg} ($AUC_{0-12\text{u}}$ gedeeld door het doseringsinterval) is 347 ng/ml (42,3%) voor 160 mg tweemaal daags.

Absorptie

Na orale toediening van oplopende enkele doses repotrectinib, variërend van 40 mg tot 240 mg, vertoonde repotrectinib een snelle absorptie waarbij $C_{\max}$ optrad na ongeveer 2-3 uur na de dosis onder nuchtere omstandigheden. De geometrisch gemiddelde (CV%) absolute biologische beschikbaarheid van repotrectinib is 45,7% (19,6%).

Een vetrijke, calorierijke maaltijd (916 calorieën, 56% vet) verhoogde de $AUC_{0-\infty}$ met 56% en de $C_{\max}$ met 149% na een orale dosis van 160 mg (toegediend als capsules van 40 mg). In een ander onderzoek verhoogde een vetrijke, calorierijke maaltijd de $AUC_{0-\infty}$ met 42% en $C_{\max}$ met 110% na een enkele orale dosis van 160 mg (toegediend als capsules van 160 mg). Vergelijkbare verhogingen ($AUC_{0-\infty}$ met 36% en $C_{\max}$ met 124%) werden waargenomen bij een vetarme, caloriearme maaltijd.

De piekconcentratie van repotrectinib trad op ongeveer 4 tot 6 uur na een orale dosis van 40 mg tot 160 mg onder gevoede omstandigheden (vetrijke maaltijd).

Distributie

De binding van repotrectinib aan humaan plasma-eiwit was 95,4% *in vitro*. De bloed-plasmaratio was 0,56 *in vitro*. Het geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare verdelingsvolume (V_z/F) was 432 l (55,9%) bij kankerpatiënten na een enkelvoudige orale dosis repotrectinib van 160 mg.

Biotransformatie

Repotrectinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 onder vorming van gehydroxyleerde metabolieten, gevolgd door secundaire glucuronidatie. Geen enkele metaboliet overschreed 10% van de totale circulerende geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit.

Eliminatie

Eliminatie van repotrectinib is tijdsafhankelijk door auto-inductie van CYP3A4.

De geometrisch gemiddelde (CV%) schijnbare orale klaring (CL/F) was 15,9 l/u (45,5%) bij kankerpatiënten na een enkele orale dosis repotrectinib van 160 mg. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor een

enkele dosis geschat op 68,6 (29,6) uur, en werd de steady-state terminale $t_{1/2}$ geschat op 44,5 (20,8) uur bij kankerpatiënten.

Na een enkele orale dosis van 160 mg [^{14}C]-repotrectinib, werd 4,84% (0,56% in onveranderde vorm) van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 88,8% (50,6% in onveranderde vorm) in de feces.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Nierfunctiestoornis

In de farmacokinetische populatieanalyse was een lichte (eGFR-CKD-EPI 60 tot 90 ml/min, $n = 139$) of matige (eGFR-CKD-EPI 30 tot 60 ml/min, $n = 27$) nierfunctiestoornis niet van invloed op de klaring van repotrectinib. Repotrectinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Leverfunctiestoornis

In de farmacokinetische populatieanalyse was een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 1,0$ tot $1,5$ maal ULN of ASAT $> \text{ULN}$, $n = 59$) niet van invloed op de klaring van repotrectinib. De farmacokinetiek van repotrectinib is niet vastgesteld bij patiënten met een matige (totaalbilirubine $> 1,5$ tot 3 maal ULN) of ernstige (totaalbilirubine > 3 maal ULN) leverfunctiestoornis.

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, ras en geslacht

In de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van repotrectinib geïdentificeerd op basis van geslacht, leeftijd (18 jaar tot 93 jaar), lichaamsgewicht (39,5 kg tot 169 kg) of ras (Aziatisch en wit) bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens waren beschikbaar van pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder ($n = 13$, leeftijd 13 tot 15 jaar, lichaamsgewicht 46,4 tot 76,7 kg). Op basis van farmacokinetische populatiesimulaties hebben adolescenten van 12 jaar en ouder een vergelijkbare systemische blootstelling aan die van volwassenen bij toediening van de dosis voor volwassenen van 160 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen, gevolgd door 160 mg tweemaal daags.

In vitro onderzoeken

CYP-enzymen: repotrectinib induceert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 en CYP2C9 en remt CYP3A4/5 (maag-darmkanaal), CYP2C8 en CYP2C9.

Andere metabole routes: repotrectinib remt UGT1A1.

Transporteiwitsystemen: repotrectinib remt Pgp, BCRP, OATP1B1, MATE1 en MATE2-K. Repotrectinib is een substraat voor Pgp en een potentieel substraat voor MATE2-K en BCRP.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniciteit van repotrectinib uitgevoerd.

Genotoxiciteit

Repotrectinib was *in vitro* niet mutageen in de bacteriële omgekeerde mutatietest (Ames-test).

Repotrectinib veroorzaakte de vorming van micronuclei *via* een aneugenetisch mechanisme *in vitro* in menselijke lymfoblastoïde TK6-cellen, en *in vivo* in beenmerg van ratten bij doses > 100 mg/kg nominale dosis. De blootstelling van dieren op het niveau waarbij geen effect werd waargenomen (NOEL) voor aneugeneciteit, was ongeveer 3,4 maal de blootstelling van mensen bij de aanbevolen klinische dosis (gebaseerd op AUC).

Reproductietoxiciteit

In een preliminair onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten werden teratogene en embryofetale effecten (uitwendige misvorming van foetussen met malrotatie van de achterste ledematen en verminderd foetaal gewicht) en maternale effecten (huidkorsten en abrasies in cervicale en thoracale regio's en verhoogd lichaamsgewicht) waargenomen bij drachtige ratten bij blootstellingen van minder dan 2 maal de menselijke blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met repotrectinib. Er zijn geen effecten op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in algemene toxicologische onderzoeken bij ratten en apen bij alle geteste dosisniveaus, die overeenkwamen met blootstellingen bij ratten tot het 2-voudige en 2,6-voudige bij respectievelijk mannetjes en vrouwtjes, en blootstellingen bij apen die lager waren dan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis.

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering

Na herhaalde dagelijkse orale toediening van repotrectinib gedurende maximaal 3 maanden waren de belangrijkste toxiciteiten die bij ratten werden waargenomen bij blootstellingsniveaus < 3 maal de menselijke blootstelling, huidkorsten/-zweren, effecten op het CZS (d.w.z. ataxie, tremoren), verlaagde RBC-parameters en beenmergfalen.

De belangrijkste toxiciteiten die bij apen werden waargenomen bij blootstellingsmarges onder de klinische blootstelling waren braken, waterige feces, minimale subacute/chronische ontsteking en/of minimale tot lichte slijmvlieshyperplasie in de dikke darm en verlaagde RBC-parameters. De huidzweren werden beschouwd als secundair aan de *NTRK*-remming die resulteerde in gevoelsverlies en lichamelijk letsel.

Onderzoeken naar toxiciteit bij jonge ratten

In het geheel werden jonge ratten gedoseerd en geëvalueerd gedurende maximaal 58 dagen (vanaf postnatale dag [PND] 12 tot PND 70) in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses. CZS-gerelateerde mortaliteit werd waargenomen op PND 13 tot PND 15 (ongeveer gelijk aan zuigelingen) bij blootstellingsniveaus $\geq 1,5$ maal de blootstelling van adolescenten bij de mens. Groeiremmende effecten (verlaagd lichaamsgewicht, geringere voedselconsumptie en kortere femurlengte) werden waargenomen bij blootstellingsniveaus $\geq 0,1$ maal de blootstelling van adolescenten bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (alleen voor harde capsule 160 mg)

Omhuysel van de capsule

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Briljantblauw (E133 - alleen voor harde capsule 160 mg)

Drukinkt (harde capsule 40 mg)

Schellak (E904)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Drukinkt (harde capsule 160 mg)

Schellak (E904)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

AUGTYRO 40 mg harde capsules

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met 2-delige moeilijk door kinderen te openen sluitingen van polypropyleen (PP) met doorlopende draad.

Elke fles bevat 60 harde capsules, verpakt in een kartonnen doos.

Elke fles bevat 120 harde capsules, verpakt in een kartonnen doos.

Elke doos bevat één fles.

AUGTYRO 160 mg harde capsules

Doorzichtige blisterverpakking van PVC/polychloortrifluorethyleen met doordrukbaar aluminiumfolie.

Verpakkingen van 20 of 60 harde capsules met 10 harde capsules in blisterkaarten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Augtyro 40 mg harde capsules

EU/1/24/1883/001 (60 capsules)

EU/1/24/1883/002 (120 capsules)

Augtyro 160 mg harde capsules

EU/1/24/1883/003 (20 capsules)

EU/1/24/1883/004 (60 capsules)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de histologie-onafhankelijke werkzaamheid, werkzaamheid ondanks resistentiemutaties en IC-responsen van repotrectinib bij volwassenen verder te bevestigen, moet de vergunninghouder een definitief klinisch onderzoeksrapport indienen van het lopende TRIDENT-1 fase 1/2-onderzoek (alle cohorten).	KW1 2029
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn verder te onderzoeken bij pediatrische patiënten met solide tumoren die een <i>NTRK</i> -genfusie tot expressie brengen, moet de vergunninghouder de resultaten voorleggen van de definitieve veiligheids- en werkzaamheidsanalyse van het lopende fase 1/2, open-label onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en antitumoractiviteit van repotrectinib bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten die <i>ALK</i> -, <i>ROS1</i> - of <i>NTRK1-3</i> -veranderingen bevatten (CARE).	KW4 2030

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUGTYRO 40 mg harde capsules
repotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 40 mg repotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

60 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUGTYRO 40 mg harde capsules
repotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 40 mg repotrectinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

60 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AUGTYRO 160 mg harde capsules
repotrectinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 160 mg repotrectinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

harde capsule

20 harde capsules

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUGTYRO 160 mg capsules
repotrectinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AUGTYRO 40 mg harde capsules

AUGTYRO 160 mg harde capsules

repotrectinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AUGTYRO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AUGTYRO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is AUGTYRO?

AUGTYRO is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof repotrectinib.

Waarvoor wordt AUGTYRO ingenomen?

AUGTYRO wordt gebruikt voor de behandeling van:

- volwassenen met een vorm van longkanker die niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt genoemd en die wordt veroorzaakt door een verandering in het *ROS1*-gen of,
- volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder met een solide tumor (kanker) in verschillende delen van het lichaam die wordt veroorzaakt door een verandering in het *NTRK*-gen.

ROS1-positieve niet-kleincellige longkanker

AUGTYRO wordt gebruikt wanneer:

- een onderzoek heeft laten zien dat uw kankercellen een verandering hebben in een gen met de naam *ROS1* (zie ‘Hoe werkt AUGTYRO?’ hieronder), en
- u gevorderde kanker heeft. De kanker is bijvoorbeeld uitgezaaid naar andere delen van uw lichaam (metastasen).

NTRK-genfusie-positieve solide tumor

AUGTYRO wordt gebruikt wanneer:

- een onderzoek laat zien dat uw kankercellen een verandering hebben in een gen met de naam *NTRK* en zijn uitgezaaid in het aangetaste orgaan of naar andere organen in uw

- lichaam. Of als een operatie om de kanker weg te halen waarschijnlijk voor erge problemen zorgt (zie ‘Hoe werkt AUGTYRO?’ hieronder), en
- u eerder bent behandeld met middelen die *NTRK*-remmers heten, of
- u niet bent behandeld met middelen die *NTRK*-remmers heten en andere behandelingen niet geschikt zijn voor u.

Hoe werkt AUGTYRO?

AUGTYRO houdt de werking van eiwitten die niet goed werken tegen. De eiwitten werken niet goed door veranderingen in de *NTRK*- of *ROS1*-genen. Deze genen maken de eiwitten die niet goed werken. Deze afwijkende eiwitten kunnen ervoor zorgen dat kankercellen zonder controle groeien. AUGTYRO kan de groei van kankercellen vertragen of stoppen door de afwijkende eiwitten tegen te houden. AUGTYRO kan ook helpen uw kanker kleiner te laten worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor repotrectinib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als

- u kortgeleden last heeft gehad van duizelig zijn, geheugenverlies, in de war zijn, dingen zien die er niet zijn (hallucinaties), veranderingen in uw geestelijke gezondheid, verlies van controle over uw spieren, of zonder controle of wankel lopen.
- u ooit andere problemen met uw longen heeft gehad. Heeft u nieuwe klachten of klachten die erger worden? Zoals kortademig zijn, hoesten of koorts? Vertel het uw arts meteen.
- u eerder botbreuken heeft gehad. Of een ziekte heeft waardoor de kans groter kan zijn dat uw botten breken.
- u problemen met uw lever heeft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AUGTYRO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk dat u het uw arts of apotheker vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt voor:

- ‘acquired immunodeficiency’-syndroom (aids) / humaan immunodeficiëntievirus (hiv) infectie. Zoals ritonavir, saquinavir, efavirenz.
- infecties door een schimmel (antischimmelmiddelen). Zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- het stoppen van epileptische aanvallen (anti-epileptica). Zoals carbamazepine of fenytoïne
- tuberculose. Zoals rifampicine
- depressie. Zoals bupropion, fluvoxamine of het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- kanker. Zoals apalutamide, everolimus
- het onderdrukken van de afweer van uw lichaam. Of om ervoor te zorgen dat het lichaam een getransplanteerd orgaan niet afstoot. Zoals sirolimus, tacrolimus, ciclosporine, sulfasalazine
- ontstoken gewrichten of een auto-immuunziekte van de gewrichten (reumatoïde artritis). Zoals methotrexaat

- erge pijn. Zoals alfentanil, fentanyl
- hoge bloeddruk. Zoals verapamil, nifedipine, felodipine, valsartan
- het verlagen van cholesterol in het bloed. Zoals lovastatine, simvastatine, rosuvastatine
- het verlagen van suiker in het bloed. Zoals repaglinide, tolbutamide, metformine
- opkomend maagzuur (brandend maagzuur). Zoals cisapride, omeprazol
- het voorkomen van de vorming van bloedpropjes. Zoals warfarine, dabigatran etexilaat
- hartproblemen. Zoals digoxine, edoxaban
- allergieën. Zoals fexofenadine
- geboortebeperring. Gebruikt u een middel met hormonen dat u via uw mond inneemt om te zorgen dat u niet zwanger wordt (hormonale orale anticonceptie)? Dan moet u ook een betrouwbare barrièremethode voor anticonceptie gebruiken (zie Zwangerschap en borstvoeding)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap en eet geen grapefruit of zure sinaasappels tijdens uw behandeling met AUGTYRO. Dit kan de hoeveelheid van het geneesmiddel in uw bloed verhogen tot een schadelijk niveau.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen en anticonceptie

U moet zorgen dat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Dit kan schadelijk zijn voor de baby. Kunt u zwanger worden? Dan moet u betrouwbare middelen gebruiken om te zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie) tijdens de behandeling en tot minimaal 2 maanden na het stoppen van de behandeling.

Het is niet bekend of AUGTYRO de werking remt van anticonceptie (de pil of middelen in uw lichaam die hormoon afgeven). Gebruikt u anticonceptie met hormonen? Dan moet u daarnaast ook betrouwbare anticonceptie zonder hormonen gebruiken. Zoals een barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom). Dit is om te zorgen dat u niet zwanger wordt terwijl u AUGTYRO gebruikt en tot 2 maanden nadat u met de behandeling bent gestopt.

Bespreek met uw arts wat voor u en uw partner goede anticonceptiemethoden zijn.

Mannen en anticonceptie

Uw vrouwelijke partner mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Dit kan schadelijk zijn voor de baby. Kan uw vrouwelijke partner zwanger worden? Dan moet u condooms gebruiken tijdens de behandeling en tot minimaal 4 maanden na het stoppen van de behandeling.

Bespreek met uw arts wat voor u en uw partner goede anticonceptiemethoden zijn.

Zwangerschap

- Gebruik AUGTYRO niet als u zwanger bent. Het kan namelijk schadelijk zijn voor uw baby.
- Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan zal uw arts een zwangerschapstest doen voordat u begint met de behandeling met AUGTYRO.
- Wordt u zwanger tijdens het gebruik van het geneesmiddel of tot 2 maanden na het innemen van uw laatste dosis? Vertel dit dan meteen aan uw arts.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is namelijk niet bekend of AUGTYRO in de moedermelk komt en daardoor schadelijk zou kunnen zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

AUGTYRO kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden of machines kunt bedienen. AUGTYRO kan zorgen voor:

- een duizelig gevoel
- minder evenwicht of mindere controle over uw bewegingen
- flauwvallen (verlies van bewustzijn)
- een moe gevoel
- veranderingen in uw geestelijke gezondheid, een verward gevoel of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties)
- wazig zien

Krijgt u hier last van? Dan mag u niet rijden, fietsen of machines gebruiken tot de klachten weg zijn. Bespreek met uw arts of apotheker of u mag rijden, fietsen of machines mag bedienen.

AUGTYRO bevat natrium

AUGTYRO bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is 160 mg 1 keer per dag voor de eerste 14 dagen. Daarna is de aanbevolen dosering 160 mg 2 keer per dag totdat uw arts u anders verteld.

Uw arts kan u adviseren een lagere dosis in te nemen of zelfs de behandeling korte tijd te stoppen. Dit hangt af van hoe u op de behandeling reageert. Voor lagere doseringen moet u mogelijk een dosis van 120 mg (3 capsules van 40 mg) of een dosis van 80 mg (2 capsules van 40 mg) innemen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem AUGTYRO in via de mond. Met of zonder eten. Slik elke capsule heel door. De capsules niet openen. De inhoud van de capsule niet fijnmaken, kauwen of oplossen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis als u te veel van dit middel heeft ingenomen. Neem de verpakking van het middel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Heeft u een dosis gemist of heeft u overgegeven na het innemen van een dosis? Neem dan de volgende dosis zoals voorgeschreven. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen. Het is belangrijk om AUGTYRO elke dag in te nemen zolang als uw arts het aan u voorschrijft. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit middel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Erge bijwerkingen

Neem meteen contact op met uw arts als u een van de volgende erge bijwerkingen krijgt nadat u AUGTYRO heeft ingenomen:

- een duizelig gevoel, in de war zijn, veranderingen in uw humeur, dingen zien die er niet zijn (hallucinaties) of problemen met uw geheugen (cognitieve stoornissen), of verlies van controle over de spieren, zonder controle of wankel lopen (ataxie)
- kortademig zijn (dyspneu), hoesten, koorts (pyrexie) of een ziekte die zorgt voor het ontstaan van littekens op de longen
- gewrichtspijn, botpijn, vervormingen of veranderingen in hoe goed u kunt bewegen. Dit kunnen klachten van een botbreuk zijn.

Uw arts kan uw dosis verlagen, uw behandeling korte tijd stoppen of uw behandeling volledig stoppen.

Andere bijwerkingen

Volwassenen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- infectie van de longen
- minder gezonde rode bloedcellen die zuurstof vervoeren door het lichaam (bloedarmoede/anemie)
- duizelig zijn
- verlies van controle over de spieren, wankel lopen (ataxie)
- grote verandering in denkpatronen (cognitieve stoornissen)
- een tintelend, prikkelend of doof gevoel (paresthesie)
- ontsteking (zwelling en rode kleur) of beschadiging van de zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg. Dit kan zorgen voor geen gevoel, tintelingen en een branderig gevoel (perifere sensorische neuropathie)
- problemen met slapen
- hoofdpijn
- smaakverandering (dysgeusie)
- lichtflitsen zien, wazig zien, gevoelig zijn voor licht, vlekjes zien of dubbel zien (zichtstoornis)
- kortademig zijn
- hoesten
- het gevoel dat u moet overgeven (misselijk zijn)
- overgeven
- verstopping (constipatie)
- diarree
- spierzwakte
- pijn in uw been of arm
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- rugpijn
- koorts
- moe zijn
- minder zin in eten
- zwelling van enkels, voeten en handen
- meer van een enzym (creatinefosfokinase) uit de spieren in het bloed

- gewichtstoename
- meer van de leverenzymen aspartaataminotransferase of alanine-aminotransferase

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- meer enzymen in het bloed (urinezuur) (hyperurikemie)
- ontsteking en ziekte die zorgt voor het ontstaan van littekens op de longen
- vocht rond de longen (pleurale effusie)
- buikpijn
- botbreuken
- meer van de leverenzymen gamma-glutamyltransferase of alkalische fosfatase in uw bloed
- minder van een type witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd
- minder witte bloedcellen
- minder van een type witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd
- vallen

Patiënten tot 18 jaar

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- vermindering van het aantal gezonde rode bloedcellen die zuurstof vervoeren door het lichaam (bloedarmoede/anemie)
- meer zin in eten
- veel kalium in het bloed
- meer enzymen in het bloed (urinezuur) (hyperurikemie)
- duizelig zijn
- verlies van controle over de spieren, wankel lopen (ataxie)
- grote verandering in denkpatronen (cognitieve stoornissen)
- een tintelend, prikkelend of doof gevoel (paresthesie)
- problemen met slapen
- hoofdpijn
- smaakverandering (dysgeusie)
- lichtflitsen zien, wazig zien, gevoelig zijn voor licht, vlekjes zien of dubbel zien (zichtstoornis)
- kortademig zijn
- hoesten
- het gevoel dat u moet overgeven (misselijk zijn)
- overgeven
- verstopping (constipatie)
- diarree
- buikpijn
- botbreuken
- gewrichtspijn (artralgie)
- koorts
- moe zijn
- meer van een enzym (creatinefosfokinase) uit de spieren in het bloed
- gewichtstoename
- minder witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd
- minder van een type witte bloedcellen
- minder van een type witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd
- meer van de leverenzymen aspartaataminotransferase of alkalische fosfatase in uw bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- infectie van de longen

- ontsteking (zwellen en rode kleur) of beschadiging van de zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg. Dit kan zorgen voor geen gevoel, tintelingen en een branderig gevoel (perifere sensorische neuropathie)
- vocht rond de longen (pleurale effusie)
- een tintelend, prikkelend of doof gevoel op de lippen, tong of in de hele mond (paresthesie van de mond), spierpijn (myalgie)
- spierzwakte
- vallen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de fles of de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is repotrectinib.

AUGTYRO 40 mg: elke capsule bevat 40 mg repotrectinib

AUGTYRO 160 mg: elke capsule bevat 160 mg repotrectinib

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule:* microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, natriumcroscarmellose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat (alleen 160 mg harde capsules) (zie rubriek 2).
- *Omhuulsel van de capsule:* gelatine, titaandioxide (E171), briljantblauw (E133 - alleen 160 mg harde capsules).
- Drukinkt (40 mg harde capsules): schellak (E904) en indigokarmijn aluminiumlak (E132)
- Drukinkt (160 mg harde capsules): schellak en titaandioxide.

Hoe ziet AUGTYRO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AUGTYRO 40 mg harde capsules (capsules) zijn ondoorzichtig wit en bedrukt met 'REP 40' in blauw.

AUGTYRO 160 mg harde capsules (capsules) zijn ondoorzichtig blauw en bedrukt met 'REP 160' in wit.

AUGTYRO 40 mg wordt geleverd in een doos met daarin 1 fles met 60 of 120 harde capsules.

AUGTYRO 160 mg wordt verpakt in blisterkaarten met daarin 10 harde capsules. Elke verpakking bevat 20 of 60 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport..