

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUGTYRO 40 mg harde kapsler
AUGTYRO 160 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

AUGTYRO 40 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 40 mg repotrektinib.

AUGTYRO 160 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 160 mg repotrektinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

AUGTYRO 40 mg harde kapsler

Størrelse 0 (21,7 mm lang), hard gelatinkapsel med hvit, opak bunn og topp, og «REP 40» trykt med blått blekk på toppen.

AUGTYRO 160 mg harde kapsler

Størrelse 0 (21,7 mm lang), hard gelatinkapsel med blå, opak bunn og topp, og «REP 160» trykt med hvitt blekk på toppen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

AUGTYRO er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med *ROS1*-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

AUGTYRO er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter 12 år og eldre med avanserte, solide tumorer som uttrykker en *NTRK*-genfusjon, og

- som har fått tidligere behandling med *NTRK*-hemmer, eller
- ikke har fått tidligere behandling med *NTRK*-hemmer, og behandlingsalternativer som ikke er rettet mot *NTRK* gir begrenset klinisk nytte eller har blitt uttømt (se pkt. 4.4 og 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med AUGTYRO skal innledes og overvåkes av leger med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

ROS1-testing

Pasientseleksjon for behandling med repotrektnib, basert på ROS1-positiv status i NSCLC skal vurderes ved hjelp av en CE-merket IVD (in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr) med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1 og 5.1).

NTRK-testing

Pasientseleksjon for behandling med repotrektnib, basert på NTRK-positiv status i solide svulster skal vurderes ved hjelp av en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

Den anbefalte dosen til voksne er 160 mg repotrektnib én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 160 mg repotrektnib to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

Den anbefalte dosen til voksne og barn 12 år og eldre er 160 mg repotrektnib én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 160 mg repotrektnib to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, eller hvis en pasient kaster opp på et hvilket som helst tidspunkt etter å ha tatt en dose, skal påfølgende doser gjenopptas som foreskrevet. To doser skal ikke tas samtidig.

Doseendringer ved bivirkninger

De anbefalte dosereduksjonene ved bivirkninger er angitt i tabell 1:

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

Forskrevet dose	Dosereduksjon	
	Første forekomst	Andre forekomst
160 mg én gang daglig	120 mg én gang daglig	80 mg én gang daglig
160 mg to ganger daglig	120 mg to ganger daglig	80 mg to ganger daglig

Anbefalte dosejusteringer for spesifikke bivirkninger er angitt i tabell 2 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer ved spesifikke bivirkninger

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad *	Dosejustering
Effekter på sentralnervesystemet	Ikke tolerabel Grad 2	- Utsett behandlingen inntil bedring mindre enn eller lik grad 1 eller baseline. - Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose, som klinisk hensiktsmessig.
	Grad 3	- Utsett behandlingen inntil bedring mindre enn eller lik grad 1 eller baseline. - Gjenoppta behandlingen med redusert dose.
	Grad 4	Seponer behandlingen permanent.
Interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt	Alle grader	- Utsett behandlingen ved mistanke om ILD/pneumonitt. - Seponer behandlingen permanent hvis ILD/pneumonitt bekreftes.

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad *	Dosejustering
Andre klinisk relevante bivirkninger	Ikke tolerabel, grad 2	• Utsett behandlingen inntil bedring mindre enn eller lik grad 1 eller baseline. • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose hvis bivirkningen går tilbake innen 4 uker.
	Grad 3 eller 4	• Utsett behandlingen inntil bivirkningen går tilbake eller opphører eller ved bedring til grad 1 eller baseline. • Gjenoppta behandlingen med samme eller redusert dose hvis bivirkningen opphører innen 4 uker. • Seponer behandlingen permanent hvis bivirkningen ikke går tilbake i løpet av 4 uker. • Seponer behandlingen permanent ved tilbakevendende grad 4-hendelser.

*Gradert i henhold til NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

AUGTYRO er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $> 1,0$ til $1,5$ ganger ULN eller ASAT $> ULN$) AUGTYRO er ikke undersøkt hos pasienter med moderat (totalt bilirubin $> 1,5$ til 3 ganger ULN) eller alvorlig (totalt bilirubin > 3 ganger ULN) nedsatt leverfunksjon, og AUGTYRO skal ikke brukes hos pasienter med moderat/alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av AUGTYRO hos barn under 18 år med *ROS1*-positiv NSCLC har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet og effekt av AUGTYRO hos barn under 12 år med *NTRK*-positive solide tumorer har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

AUGTYRO er til oral bruk. Kapslene skal svelges hele til samme tid hver dag. Kapslene må ikke åpnes, knuses, tygges, og innholdet i kapselen skal ikke løses opp.

AUGTYRO kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2), men bør ikke tas sammen med grapefrukt, grapefruktjuice eller Sevilla-appelsiner (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på tvers av tumortyper

Nytten av AUGTYRO er fastslått i enarmede studier som omfatter voksne pasienter (N = 88) med tumorer som har *NTRK*-genfusjoner. AUGTYRO har vist gunstige effekter basert på total responsrate og responsvarighet i et begrenset antall tumortyper. Effekten kan være kvantitativt forskjellig avhengig av tumortype, samt av samtidige genomiske forandringer (se pkt. 5.1).

Sentralnervesystemet (CNS)

Et bredt spekter av CNS-bivirkninger er rapportert hos pasienter som får AUGTYRO, inkludert svimmelhet, ataksi og kognitive forstyrrelser (se pkt. 4.8).

Pasientene skal informeres om disse risikoene ved bruk av AUGTYRO, da de kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever CNS-bivirkninger (se pkt 4.7). AUGTYRO skal utsettes og gjenopptas med samme eller redusert dose ved bedring, eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgrad (se pkt. 4.2).

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

Pasientene skal rådes til å rapportere symptomer på ILD/pneumonitt, som kan omfatte kortpustethet, hoste, tungpustethet, smerter eller tetthet i brystet og hemoptyse. Pasientene skal overvåkes for nye eller forverrede lungesyndromer som tyder på ILD/pneumonitt. AUGTYRO skal holdes tilbake hos pasienter med mistenkt ILD/pneumonitt, og seponeres permanent hvis ILD/pneumonitt bekreftes (se pkt. 4.2).

Skjelettfrakturer

Skjelettfrakturer er rapportert hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med AUGTYRO i kliniske studier. Hos voksne og barn oppsto noen av frakturene i forbindelse med et fall eller annet traume mot det berørte området. Hos noen pasienter ble det rapportert om radiologiske avvik som muligens tydet på tumorinvolvering. Både hos voksne og barn var de fleste frakturene frakturer i underekstremitetene (f.eks. fibula, tibia eller fot). Pasienter med tegn eller symptomer (f.eks. smerter, endringer i bevegelse, deformitet) på fraktur, må utredes umiddelbart.

Hepatotoksisitet

Legemiddelindusert hepatotoksisitet er rapportert hos pasienter behandlet med AUGTYRO (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester, inkludert ALAT, ASAT og bilirubin, skal overvåkes som klinisk indisert.

Nedsatt leverfunksjon

AUGTYRO er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. AUGTYRO skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av potensiell risiko for overeksponering og økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Prevensjon hos kvinner og menn

AUGTYRO kan forårsake fosterskade når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Kvinner i fertil alder bør gjennomgå en medisinsk overvåket graviditetstest før oppstart av AUGTYRO-behandling. Kvinner i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandling med AUGTYRO og i 2 måneder etter siste dose. AUGTYRO kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, inkludert orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke kondom ved samleie under behandling med AUGTYRO og i 4 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6 og 5.3).

Pediatrisk populasjon

Langtidssikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for bruk av AUGTYRO hos pediatriske pasienter 12 år og eldre.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av AUGTYRO med en sterk eller moderat CYP3A/P-gp-hemmer øker plasmakonsentrasjonen av repotrekatinib (se pkt. 4.5), noe som kan øke risikoen for bivirkninger. Samtidig bruk av AUGTYRO med en sterk eller moderat CYP3A/P-gp-hemmer bør unngås.

Under behandling med AUGTYRO bør inntak av grapefrukt og grapefruktprodukter unngås.

Samtidig bruk av AUGTYRO med en sterk eller moderat CYP3A/P-gp-induktor reduserer konsentrasjonen av repotrekatinib (se pkt. 4.5), noe som kan redusere effekten av AUGTYRO, og bør unngås.

Hjelpestoffer

AUGTYRO inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på *in vitro*-data er repotrekatinib et substrat for CYP3A4 og P-gp.

Effekter av andre legemidler på repotrekatinib

Effekt av CYP3A4-hemmere og P-gp-hemmere på repotrekatinib

Samtidig administrering av flere orale doser av itraconazol (en sterk CYP3A4- og P-gp-hemmer) med en enkeltdose på 80 mg repotrekatinib økte repotrekatinib AUC_{0-inf} 5,9 ganger og C_{max} 1,7 ganger. Samtidig administrering av AUGTYRO med sterke eller moderate CYP3A4- eller P-gp-hemmere (inkludert, men ikke begrenset til ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, grapefrukt eller Sevilla-appelsiner) øker plasmakonsentrasjonen av repotrekatinib og bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Effekt av CYP3A4- og P-gp-induktorer på repotrekatinib

Samtidig administrering av flere orale doser av rifampicin (en sterk CYP3A4- og P-gp-induktor) med en enkeltdose på 160 mg repotrekatinib reduserte repotrekatinib AUC_{0-inf} med 92 % og C_{max} med 79 %. Samtidig administrering av AUGTYRO med sterke eller moderate CYP3A4- eller P-gp-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), apalutamid, ritonavir) reduserer plasmakonsentrasjonen av repotrekatinib og bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Effekter av repotrekatinib på andre legemidler

Effekt av repotrekatinib på CYP3A4-substrater

Repotrekatinib er en moderat CYP3A4-induktor. Samtidig administrering av 160 mg repotrekatinib én gang daglig i 14 dager etterfulgt av to ganger daglig dosering i 7 dager reduserte AUC_{0-inf} med 69 % og C_{max} med 48 % av en enkelt oral dose av midazolam (et CYP3A4-substrat). Det anbefales å vise forsiktighet når CYP3A4-substrater (inkludert, men ikke begrenset til cisaprid, ciklosporin, fentanyl, takrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin og simvastatin) administreres samtidig med repotrekatinib, på grunn av risiko for terapivikt.

Effekt av repotrektinib på CYP2B6-substrater

In vitro-studier indikerer at repotrektinib er en CYP2B6-induktor. Samtidig administrering av AUGTYRO med sensitive substrater av CYP2B6-substrater (inkludert, men ikke begrenset til bupropion, efavirenz) kan redusere eksponeringen for disse.

Effekt av repotrektinib på PXR-regulerte enzymer

In vitro-studier indikerer at repotrektinib kan indukere pregnan X-reseptor (PXR)-regulerte enzymer, som omfatter CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT. *In vitro*-data indikerer også at repotrektinib hemmer CYP2C8, CYP2C9 og UGT1A1. Nettoeffekten av induksjon og hemming *in vivo*, eller den kliniske relevansen av dette, er ikke kjent. Samtidig administrering av AUGTYRO med CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrater (inkludert, men ikke begrenset til repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol), kan endre eksponeringen for disse.

Effekt av repotrektinib på andre transportørsubstrater

In vitro-data indikerer at repotrektinib hemmer P-gp, brystkreftresistent protein (BCRP), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP1B1), multidrug- og toksinekskursionsprotein (MATE1) og MATE2-K. Samtidig administrering av AUGTYRO med sensitive substrater av P-gp (inkludert, men ikke begrenset til dabigatraneteksilat, digoksin, edoksaban eller feksofenadin), BCRP (inkludert, men ikke begrenset til metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), OATP1B1 (inkludert, men ikke begrenset til valsartan, statiner), MATE1- eller MATE2-K-substrater (inkludert, men ikke begrenset til metformin) kan øke eksponeringen for disse stoffene. Den kliniske relevansen er ikke kjent.

Orale prevensjonsmidler

Repotrektinib er en moderat CYP3A4-induktor, noe som kan redusere eksponeringen for progestin eller østrogen i en grad som kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, inkludert orale prevensjonsmidler. Kvinner som bruker systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, anbefales derfor å bruke en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide bør gjennomgå en medisinsk overvåket graviditetstest før oppstart av AUGTYRO-behandling.

Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon under behandling med AUGTYRO og i minst 2 måneder etter siste dose. AUGTYRO kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, inkludert orale prevensjonsmidler. Hvis hormonell prevensjon brukes, bør fertile kvinner rådes til å bruke en ekstra barrieremetode (se pkt. 4.5).

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere må bruke kondom ved samleie under behandlingen og i 4 måneder etter den siste dosen av AUGTYRO.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av repotrektinib hos gravide kvinner. Basert på dyrestudier og virkningsmekanismen kan repotrektinib forårsake fosterskader når det gis til gravide kvinner. AUGTYRO skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med repotrektinib nødvendig. Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om repotrektinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med AUGTYRO og i 10 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med repotrektinib (se pkt. 5.3). Effekten av repotrektinib på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

AUGTYRO har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om potensielle CNS-effekter og synsforstyrrelser med AUGTYRO, da disse effektene kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever CNS-reaksjoner og synsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos voksne var svimmelhet (65 %), dysgeusi (57 %), forstoppelse (39 %), parestesi (39 %), anemi (38 %) og dyspné (31 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var lungebetennelse (6,2 %), dyspné (3,5 %), pleuraeffusjon (3,0 %), feber (1,2 %), muskelsvakhet (1,1 %), anemi (1,1 %) og pneumonitt (1,1 %). Bivirkninger av grad ≥ 3 forekom hos 43 % av pasientene, og anemi (8,8 %), dyspné (6,7 %), lungebetennelse (5,7 %), økt kreatinfosfokinase i blod (3,4 %), økt vekt (3,2 %), økt aspartataminotransferase (2,7 %), pleuraeffusjon (2,3 %) og redusert antall nøytrofile (2,1 %) var de hyppigst rapporterte bivirkningene. Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 6,2 % av pasientene.

Bivirkningstabell

I tabell 3 og 4 oppsummeres bivirkningene som ble rapportert hos pasienter behandlet med AUGTYRO i henholdsvis TRIDENT-1-studien hos voksne (n = 565) og i CARE-studien (n = 38), inkludert pediatriske pasienter. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Med mindre annet er oppgitt, er bivirkningsfrekvensene basert på frekvenser av bivirkninger av alle årsaker identifisert hos pasienter som ble eksponert for AUGTYRO med en median varighet på 7,6 måneder i kliniske studier. Se pkt. 5.1 for informasjon om den kliniske hovedstudien.

Tabell 3: Bivirkninger som har forekommet hos voksne pasienter behandlet med AUGTYRO

		Alle grader (%)	≥ 3 grad (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	lungebetennelse	10,3	5,7
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi	38,1	8,8
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Vanlige	hyperurikemi ^a	5,0	0,7

		Alle grader (%)	≥ 3 grad (%)
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	svimmelhet ^b	65,5	3,2
	ataksi ^c	29,0	0,5
	kognitive forstyrrelser ^d	22,3	1,2
	parestesi ^e ,	39,1	0,7
	perifer sensorisk nevropati ^f	20,2	1,1
	søvnforstyrrelser ^g	17,3	0,2
	hodepine	20,0	0,4
	dysgeusi ^h	56,5	0
Øyesykdommer			
Svært vanlige	synsforstyrrelser ⁱ	14,2	0,5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	dyspné	31,3	6,7
	hoste	18,9	0,2
Vanlige	pneumonitt ^j	3,2	0,9
	pleuraeffusjon	7,1	2,3
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	kvalme	20,7	1,2
	oppkast	14,5	1,1
	forstoppelse	39,3	0,2
	diaré	15,0	0,9
Vanlige	abdominalmerter	7,3	0,5
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskelsvakhet	21,6	1,9
	smerter i ekstremitet	11,9	0,4
	artralgi	15,2	0,4
	myalgi	12,2	0,5
	ryggsmerter	10,1	0,5
Vanlige	skjelettfrakturer ^k	3,5	0,5
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	feber	12,7	0,7
	fatigue	24,8	1,2
	redusert appetitt	11,3	0,4
	perifert ødem	11,7	0

		Alle grader (%)	≥ 3 grad (%)
Undersøkelser			
Svært vanlige	økt kreatinfosfokinase i blod	17,5	3,4
	økt vekt	14,7	3,2
	økt alaninaminotransferase	22,1	1,9
	økt aspartataminotransferase	20,9	2,7
Vanlige	redusert antall lymfocytter	4,6	1,6
	redusert antall hvite blodlegemer	9,0	0,9
	redusert antall nøytrofile	8,0	2,1
	økt gamma-glutamyltransferase	6,7	1,2
	økt alkalisk fosfatase i blod	8,3	1,1
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Vanlige	fall	4,6	0,5

^a Hyperurikemi (hyperurikemi, forhøyet urinsyre i blodet)

^b Svimmelhet (svimmelhet, vertigo, postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet, posisjonsvertigo)

^c Ataksi (ataksi, ganglagesforstyrrelser, balanseforstyrrelse, lillehjerneataksi, unormal koordinasjonsevne, nystagmus)

^d Kognitive forstyrrelser (svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, delirium, amnesi, ADHD, afasi, forandret bevissthetstilstand, svekket bevissthetsnivå, bradyfreni, vrangforestilling, dysgrafi, hallusinasjon, intellektuell funksjonsnedsettelse, mental lidelse, forandringer i mentaltilstand, nevrologisk dekompensasjon)

^e Parestesi (parestesi, hypoestesi, dysestesi, svie, anestesi, formikasjon)

^f Perifer sensorisk nevropati (nevralgi, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, polynevropati)

^g Søvnforstyrrelser (sommolens, insomni, hypersomni, søvnapné syndrom, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, narkolepsi, obstruktivt søvnapné syndrom, snoring)

^h Dysgeusi (dysgeusi, smakssanslidelse, ageusi, sanseforstyrrelse, allodyn, hypogeusi, sansetap)

ⁱ Synsforstyrrelser (tåkesyn, synssvekkelse, tørre øyne, fotofobi, synsfeltdefekt, konjunktivitt, diplopi, øyesmerter, periorbitalt ødem, astenopi, katarakt, øyehematom, fotosensitivitetsreaksjon, redusert synsskarphet, mouches volantes, blefarospasme, kjernekatarrakt, fargeblindhet, øyeinfeksjon, øyeødem, hevelse i øyet, øyelokkslidelse, øyelokksskade, kløe på øyelokket, glaukom, iridosyklitt, myopi, nattblindhet, oftalmisk herpes zoster, orbitalt ødem)

^j Pneumonitt (pneumonitt, interstitiell lungesykdom)

^k Skjelettfrakturer (fotfraktur, ribbensfraktur, patologisk fraktur, hofteleddskålfraktur, ankelfraktur, lårbensfraktur, leggbensfraktur, kompresjonsfraktur i ryggraden, brystbensfraktur, fraktur i overekstremitet)

Tabell 4: Bivirkninger som oppsto hos pediatriske pasienter ≤ 18 år som ble behandlet med AUGTYRO i CARE-studien*

		Alle grader (%)	≥ 3 grad (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	lungebetennelse	5,3	2,6
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi	50,0	15,8
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	økt appetitt	13,2	0
	hyperkalemi	10,5	0
	hyperurikemi ^a	15,8	0

		Alle grader (%)	≥ 3 grad (%)
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	svimmelhet	21,1	0
	ataksi ^b	15,8	0
	kognitive forstyrrelser ^c	10,5	0
	parestesi	13,2	0
	søvnforstyrrelser ^d	18,4	2,6
	hodepine	31,6	0
	dysgeusi ^e	26,3	0
Vanlige	perifer sensorisk nevropati ^f	5,3	0
Øyesykdommer			
Svært vanlige	synsforstyrrelser ^g	10,5	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	dyspné	15,8	2,6
	hoste	26,3	0
Vanlige	pleuraeffusjon	5,3	2,6
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	kvalme	28,9	0
	oppkast	21,1	0
	forstoppelse	39,5	2,6
	diaré	18,4	5,3
	abdominalsmerter	15,8	2,6
Vanlige	oral parestesi	7,9	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	skjelettfrakturer ^h	18,4	5,3
	artralgi	10,5	0
Vanlige	myalgi	7,9	0
	muskelsvakhet	7,9	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	feber	26,3	0
	fatigue	36,8	2,6
Undersøkelser			
Svært vanlige	økt kreatinfosfokinase i blod	15,8	0
	økt vekt	26,3	15,8
	redusert antall lymfocytter	18,4	0
	redusert antall hvite blodlegemer	23,7	0
	redusert antall nøytrofile	21,1	2,6
	økt aspartataminotransferase	23,7	2,6
	økt alkalisk fosfatase i blod	13,2	0
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Vanlige	fall	7,9	0

^a Hyperurikemi (hyperurikemi, forhøyet urinsyre i blodet)

^b Ataksi (ganglgsforstyrrelser, ataksi)

^c Kognitive forstyrrelser (afasi, forvirringstilstand, svekket hukommelse, ADHD, svekket bevissthetsnivå)

^d Søvnforstyrrelser (sommolens, insomni, obstruktivt søvnapné syndrom)

^e Dysgeusi (dysgeusi, allodyn)

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

^g Synsforstyrrelser (tåkesyn, øyesmerter, homonym hemianopsi, fotofobi, synssvekkelse)

^h Skjelettfrakturer (ankelfraktur, fotfraktur, stressfraktur, leggbensfraktur, fraktur, skinnebansfraktur)

* Frekvensene inkluderer data fra to voksne pasienter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svimmelhet

Blant de 565 voksne pasientene som fikk minst én dose AUGTYRO i TRIDENT-1, ble svimmelhet (inkludert svimmelhet, vertigo, postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet og posisjonsvertigo) rapportert hos 65,5 % (370/565) av pasientene; svimmelhet av grad 3 ble rapportert hos 3,2 % (18/565) av pasientene.

Median tid til debut var 7 dager (variasjon: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningene opphørte hos 187 pasienter (50,5 %) med en median tid til opphør på 40,0 uker (variasjon: 0,1 uker til 323,6+ uker).

Dosereduksjon var nødvendig hos 11,5 % (65/565) av pasientene, og 10,3 % (58/565) måtte avbryte doseringen med AUGTYRO på grunn av svimmelhet.

Ataksi

Ataksi (inkludert ataksi, ganglgsforstyrrelser, balanseforstyrrelser, lillehjerneataksi og unormal koordinasjonsevne) ble rapportert hos 29,0 % (164/565) av pasientene; ataksi av grad 3 ble rapportert hos 0,5 % (3/565) av pasientene. Median tid til debut var 17 dager (variasjon: 1 dag til 3,1 år).

Bivirkningene opphørte hos 85 pasienter (51,8 %) med en median tid til opphør på 28,4 uker (variasjon: 0,4+ uker til 257,6+ uker). Dosereduksjon var nødvendig hos 7,6 % (43/565) av pasientene, 5,0 % (28/565) måtte avbryte doseringen og 0,2 % (1/565) seponerte AUGTYRO på grunn av ataksi.

Kognitive forstyrrelser

Kognitive forstyrrelser ble rapportert hos 22,3 % (126/565) av pasientene. Kognitive forstyrrelser inkluderte svekket hukommelse (12,2 %), oppmerksomhetsforstyrrelse (10,3 %), kognitiv forstyrrelse (6,2 %), forvirringstilstand (2,1 %), delirium (1,2 %), amnesi (0,9 %), ADHD, afasi (0,7 % hver), svekket bevissthetsnivå (0,5 %), forandret bevissthetstilstand, nevrologisk dekompensasjon (0,4 % hver), bradyfreni, vrangforestilling, dysgrafi, hallusinasjoner, intellektuell funksjonsnedsettelse, mental lidelse og forandring i mental tilstand (0,2 % hver); kognitive forstyrrelser av grad 3 ble rapportert hos 1,2 % (7/565) av pasientene. Median tid til debut av kognitive forstyrrelser var 37 dager (variasjon: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningene opphørte hos 56 pasienter (44,4 %) med en median tid til opphør på 69,3 uker (variasjon: 0,1 uke til 235,7+ uker). Dosereduksjon var nødvendig hos 1,9 % (11/565) av pasientene, 1,6 % (9/565) måtte avbryte doseringen, og 0,9 % (5/565) av pasientene seponerte AUGTYRO på grunn av kognitive bivirkninger.

Forekomsten av rapporterte CNS-bivirkninger var lik hos pasienter med eller uten CNS-metastaser.

Skjelettfrakturer

Skjelettfrakturer (inkludert fotfraktur, ribbensfraktur, patologisk fraktur, hoftedeledskålfraktur, ankelfraktur, lårbensfraktur, leggbensfraktur, kompresjonsfraktur i ryggraden, brystbensfraktur, fraktur i overekstremitet) ble rapportert hos 3,5 % (20/565) av pasientene; skjelettfrakturer av grad 3 ble rapportert hos 0,4 % (2/565) av pasientene. Median tid til debut var 5,6 måneder (variasjon: 10 dager til 2,5 år). Bivirkningene opphørte hos 10 pasienter (50,0 %) med en median tid til opphør på 40 uker (variasjon: 0,1 uke til 220,9+ uker). Doseringsavbrudd var nødvendig hos 0,7 % (4/565) av pasientene. Seponering av AUGTYRO var nødvendig hos 0,2 % (1/565) av pasientene på grunn av skjelettfrakturer.

Skjelettfrakturer (inkludert ankelfraktur, fotfraktur, fraktur, stressfraktur, skinnbensfraktur og leggbensfraktur) ble rapportert hos 18,4 % (7/38) av de pediatrike pasientene; skjelettfrakturer av grad 3 ble rapportert hos 5,3 % (2/38) av de pediatrike pasientene. Median tid til debut var 4,2 måneder (variasjon: 25 dager til 16,9 måneder). Bivirkningene opphørte hos 57,1 % (4/7) av pasientene, med en tid til opphør på 10 dager til 6,7 måneder. Doseringsavbrudd var nødvendig hos 10,5 % (4/38) av pasientene. Seponering av AUGTYRO var nødvendig hos 2,6 % (1/38) av de pediatrike pasientene på grunn av skjelettfrakturer.

ILD/pneumonitt

Blant de 565 pasientene som ble behandlet med AUGTYRO, ble ILD/pneumonitt rapportert hos 3,2 % (18/565) av pasientene; ILD/pneumonitt av grad 3 ble rapportert hos 0,9 % (5/565) av pasientene.

Median tid til debut var 56 dager (18 dager til 11,7 måneder). Bivirkningene opphørte hos 12 pasienter (66,7 %) med en median tid til opphør på 7,4 uker (variasjon: 0,6 uker til 67,7+ uker). Doseringsavbrudd var nødvendig hos 1,4 % (8/565) av pasientene, hos 0,5 % (3/565) av pasientene var dosereduksjon nødvendig, og 0,9 % (5/565) av pasientene seponerte AUGTYRO permanent på grunn av ILD/pneumonitt.

Dyspné

Blant de 565 pasientene som ble behandlet med AUGTYRO, forekom dyspné hos 31,3 % (177/565) av pasientene, med grad 3 hos 5,1 % (29/565). Median tid til debut av dyspné var 43 dager (variasjon: 1 dag til 2,1 år). Bivirkningene opphørte hos 75 pasienter (42,4 %) med en median tid til opphør på 35,6 uker (variasjon: 0,1 uke til 269,1+ uker). Doseredsuksjon var nødvendig hos 1,6 % (9/565) av pasientene, 6,5 % (37/565) måtte avbryte doseringen, og 1,1 % (6/565) av pasientene måtte seponere AUGTYRO på grunn av dyspné.

Hepatotoksisitet

Blant de 565 pasientene som ble behandlet med AUGTYRO, forekom økt alaninaminotransferase (ALAT) hos 22,1 % (125/565) av pasientene, økt aspartataminotransferase (ASAT) hos 20,9 % (118/565), inkludert økt ALAT av grad 3 hos 1,8 % (10/565) og økt ASAT hos 2,5 % (14/565). Median tid til debut var 19 dager (variasjon: 1 dag til 2,9 år). Bivirkningene opphørte hos 120 pasienter (78,9 %) med en median tid til opphør på 5 uker (0,7+ uker til 92,0+ uker). Doseringsavbrudd var nødvendig hos 3 % (17/565) av pasientene, og 1,2 % (7/565) av pasientene trengte dosereduksjon.

Synsforstyrrelse

Blant de 565 pasientene som fikk AUGTYRO, forekom synsforandringer hos 14,2 % (80/565) av pasientene, inkludert synsforstyrrelser av grad 3 hos 0,5 % (3/565). Synsforstyrrelser inkluderte tåkesyn (4,1 %), synssvekkelse (2,3 %) og tørre øyne (1,6 %). Bivirkningene opphørte hos 34 pasienter (42,5 %) med en variasjon i tid til opphør på 0,1 uker til 226,9+ uker. Doseringsavbrudd var nødvendig hos 1,2 % (7/565) av pasientene, 0,2 % (1/565) av pasientene trengte dosereduksjon, og 0,2 % (1/565) av pasientene seponerte AUGTYRO permanent på grunn av synsforstyrrelser.

Muskelsvakhet

AUGTYRO kan forårsake muskelsvakhet med eller uten forhøyet kreatinfosfokinase (CPK). Blant de 565 pasientene som ble behandlet med AUGTYRO, forekom muskelsvakhet hos 21,6 % (122/565) av pasientene, med grad 3 hos 1,9 % (11/565). Median tid til muskelsvakhet oppsto var 39 dager (variasjon: 1 dag til 3,4 år). Bivirkningene opphørte hos 49 pasienter (40,2 %) med en median tid til opphør på 86,6 uker (0,3 uker til 236,6+ uker). Doseringsavbrudd var nødvendig hos 5,5 % (31/565) av pasientene, 4,8 % (27/565) av pasientene trengte dosereduksjon, og 0,9 % (5/565) av pasientene seponerte AUGTYRO permanent på grunn av muskelsvakhet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til AUGTYRO ble evaluert hos 38 pediatriske pasienter (inkludert 22 pediatriske pasienter < 12 år, 14 pediatriske pasienter på 12-17 år og 2 pasienter ≥ 18 år) med avanserte eller metastatiske tumorer med *ALK*-, *ROS1*- eller *NTRK1*-3-genfusjoner i den åpne, enarmede, multisenter-CARE-studien i fase I/II med flere kohorter. Av de 14 pasientene mellom 12 og 17 år var 7 pasienter *NTRK*-positive.

Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter var sammenlignbare i hyppighet og intensitet med bivirkninger observert hos voksne, bortsett fra skjelettfrakturer, som ble observert hyppigere hos pediatriske pasienter (18,4 %) sammenlignet med voksne (3,5 %). Det var ingen forskjeller i spekteret av bivirkninger rapportert hos voksne og den pediatriske populasjonen, og ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert. Hendelsene som er rapportert i den voksne befolkningen, kan også observeres hos barn og ungdom. De hyppigste bivirkningene hos pediatriske pasienter var forstoppelse, utmattelse og hodepine. De hyppigste bivirkningene av grad ≥ 3 hos pediatriske pasienter var økt vekt, diaré og skjelettfrakturer.

Eldre

Av de 565 pasientene som fikk AUGTYRO, var 25 % 65 år eller eldre, og 6 % var 75 år eller eldre. Bivirkningsfrekvensen var generelt lik for pasienter < 65 år og pasienter ≥ 65 år. Frekvensene av alvorlige bivirkninger var høyere hos pasienter 65-75 år (48 %) og ≥ 75 år (63 %) sammenlignet med pasienter 18-65 år (37 %). De vanligste alvorlige bivirkningene hos pasienter ≥ 65 år var lungebetennelse, dyspné og pleuraeffusjon. Andelen seponeringer var høyere hos pasienter 65-75 år (16 %) og ≥ 75 år (23 %) sammenlignet med pasienter 18-65 år (9 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering med AUGTYRO. Symptomer på overdosering er ikke fastslått. I tilfelle overdosering bør leger følge generelle støttende tiltak og behandle symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX28

Virkningsmekanisme

Repotrektinib er en hemmer av protoonkogen tyrosinproteinkinase *ROS1* og tropomyosin-reseptor-tyrosinkinase (TRK) TRKA, TRKB, TRKC og anaplastisk lymfomkinase (ALK), med IC50-verdier på 0,05 til 1,04 nM.

Fusjonsproteiner som inkluderer *ROS1*- eller TRK-domener, kan ha et tumorfremkallende potensiale gjennom hyperaktivering av nedstrøms signalveier som fører til uhemmet celleproliferasjon.

Repotrektinib har vist en *in vitro*- og *in vivo*-hemming av cellelinjer som uttrykker de målrettede fusjonsonkogenene *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC, og tilsvarende mutasjoner (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, *TRKA*^{G595R}, *TRKB*^{G639R}, *TRKC*^{G623R}). Repotrektinib binder seg innenfor grensen til ATP-bindingslommen og unngår sterisk interferens fra både solvent-front- og gatekeeper-mutasjoner.

Kardial elektrofysiologi

Analyse av EKG-data fra 334 pasienter i TRIDENT-1 fase 2-studien, som fikk AUGTYRO i anbefalt dose (ukjent prandial tilstand), viste at den øvre grensen av 90 % konfidensintervallet (KI) for den gjennomsnittlige QTcF-endringen fra baseline (ΔQTcF) oversteg 10 millisekunder (ms) for et fåtall tidspunktestimater, men forble < 20 ms.

Pasienter med økt risiko for QTc-forlengelse var ikke inkludert i TRIDENT.1.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av repotrektinib ble evaluert hos voksne pasienter med solide tumorer med *ROS1*- eller *NTRK1*-3-endringer i en enarmet, åpen, klinisk multisenterstudie i fase I/II med flere kohorter (TRIDENT-1). Pasientene fikk ulike doser og tidsplaner for repotrektinib (156 [91 %] fikk

repotrektnib 160 mg oralt én gang daglig i de første 14 dagene av behandlingen, etterfulgt av 160 mg oralt to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet).

Det primære effektmålet var objektiv responsrate (ORR) ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1. De sekundære endepunktene var varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) ved BICR i henhold til RECIST v1.1 og total overlevelse (OS). Intrakraniell respons i henhold til modifisert RECIST v1.1 ble vurdert ved BICR. Tumorundersøkelser med bildediagnostikk ble utført minst hver 8. uke.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten av repotrektnib ble evaluert i en undergruppe av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk *ROS1*-positiv NSCLC, samlet fra fase I/II av TRIDENT-1. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus ≤ 1 , målbar sykdom i henhold til RECIST v 1.1 og ≥ 8 måneders oppfølging fra første dose. Identifisering av *ROS1*-fusjoner i tumorprøver ble prospektivt bestemt i lokale laboratorier ved hjelp av neste generasjons sekvensering (NGS), polymerasekjedereaksjon (PCR) eller fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH). Alle *ROS1*-positive tumorer ved lokal FISH-testing krevde bekreftelse fra et sentralt laboratorium ved hjelp av en analytisk validert NGS-test. *ROS1*-fusjoner ble identifisert ved NGS hos 57 %, FISH hos 22 % og PCR hos 21 % av pasientene. Alle pasientene ble undersøkt for CNS-lesjoner ved baseline.

Blant de 121 *ROS1*-hemmer-naive pasientene var medianalderen 57 år (variasjon: 28-93), 23 % og 5 % var henholdsvis 65 år eller eldre og 75 år eller eldre. Flertallet var kvinner (56 %), asiatisk (60 %) eller europeisk avstamning (30 %) og hadde aldri røykt (63 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (38 %) og 1 (62 %). Ved baseline hadde 92 % av pasientene metastatisk sykdom, 25 % av pasientene hadde CNS-metastaser vurdert ved BICR, 97 % av pasientene hadde adenokarsinom, og 26 % av pasientene hadde tidligere fått platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Blant de 107 pasientene som hadde fått én tidligere *ROS1* TKI (krizotinib 77 %, entrektnib 21 % og ceritinib 3 %) uten tidligere platinabasert kjemoterapi, var medianalderen 57 år (variasjon: 33-781), og 29 % og 8 % var henholdsvis 65 år eller eldre og 75 år eller eldre. Flertallet var kvinner (74 %), asiatisk (42 %) eller europeisk avstamning (49 %), hadde aldri røykt (68 %) og hadde ECOG-funksjonsstatus 0 (34 %) og 1 ved baseline (66 %). Ved baseline hadde 98 % av pasientene metastatisk sykdom, 40 % hadde CNS-metastaser vurdert ved BICR, og 96 % hadde adenokarsinom.

Effekresultater er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Effekresultater hos *ROS1*-positive NSCLC-pasienter i henhold til BICR-vurdering

Effektparametere	<i>ROS1</i> -hemmer naive pasienter (N = 121)	<i>ROS1</i> -hemmer forhandlede pasienter (N = 107)
Bekreftet objektiv responsrate, % (95 % KI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Komplett responsrate N (%)	15 (12)	8 (8)
Delvis responsrate N (%)	78 (65)	44 (41)
Median varighet av respons (mDOR) i måneder (95 % KI)	33,6 (25,5, NE)	14,8 (7,6, NE)
Variasjon (måneder)	1,4+-49,7+	1,8+ – 31,4
12-måneders varig respons % (95 % KI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
18-måneders varig respons % (95 % KI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
24-måneders varig respons % (95 % KI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

DOR-milepæler er basert på K-M-estimer.

Minimum oppfølging var 7 måneder.

+ angir pågående respons.

NE: ikke estimert

Median tid til respons var 1,84 (variasjon: 1,5, 7,4) måneder for TKI-naive pasienter og 1,84 (område: 1,6, 22,1) måneder for pasienter forbehandlet med TKI.

Blant de 121 TKI-naive pasientene hadde 14 målbare CNS-metastaser ved baseline, vurdert ved BICR (4 pasienter hadde CNS-intervensjon innen 60 dager etter første dose av studiebehandlingen), og det ble observert intrakraniell respons hos 12 pasienter (3 CR og 9 PR), noe som ga en intrakraniell ORR på 86 % (95 % KI: 57, 98). Blant de 107 pasientene forbehandlet med TKI uten tidligere platinabasert kjemoterapi hadde 23 målbare CNS-metastaser ved baseline, vurdert ved BICR (7 pasienter hadde CNS-intervensjon innen 60 dager etter første dose av studiebehandlingen), og det ble observert intrakraniell respons hos 10 pasienter (2 CR og 8 PR), noe som ga en intrakraniell ORR på 44 % (95 % KI: 23, 66).

Hos 35 pasienter med solvent-front-mutasjon forbehandlet med ROS1 TKI var ORR på 51,4 % (95 % KI: 34,0, 68,6).

NTRK-genfusjonspositive solide tumorer

Effekten av repotrekatinib ble evaluert i en populasjon av pasienter med lokalavansert (ikke kvalifisert for kirurgi, stråling eller multimodal behandling) eller metastatisk *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer, samlet fra fase I/II. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus ≤ 1 , og målbar sykdom i henhold til RECIST v 1.1 og ≥ 8 måneders oppfølging fra første dose. Identifisering av *NTRK*-genfusjoner i tumorprøver ble prospektivt bestemt i lokale laboratorier ved hjelp av NGS-, PCR- eller FISH-tester. Alle *NTRK* 1-3-genfusjonspositive tumorer ved lokal FISH-testing krevde bekreftelse fra et sentralt laboratorium ved hjelp av en analytisk validert NGS-test. *NTRK*-fusjoner ble identifisert ved NGS hos 96 %, FISH hos 2,5 % og PCR hos 1,7 % av pasientene. Alle pasientene ble undersøkt for CNS-lesjoner ved baseline.

Blant de 51 TKI-naive pasientene i fase I/II var medianalderen 61 år (variasjon: 25-84); 41 % og 12 % var henholdsvis 65 år eller eldre og 75 år eller eldre. Flertallet var kvinner (53 %), asiatisk avstamning (51 %) eller europeisk avstamning (25 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (45 %) og 1 (55 %). Ved baseline hadde 96 % av pasientene metastatisk sykdom, og 20 % av pasientene hadde CNS-metastaser vurdert ved BICR.

De vanligste tumorene var NSCLC 53 %, kreft i skjoldbruskkjertelen 12 %, kreft i spyttkjertlene 10 % og bløtvevssarkom 6 %.

Blant de 69 pasientene forbehandlet med TKI i fase I/II hadde 17 % av pasientene fått to tidligere behandlinger med TKI, 52 % av pasientene hadde fått larotrekatinib og 46 % entrekatinib, medianalderen var 56 år (variasjon: 18-81); 36 % og 7 % var henholdsvis 65 år eller eldre og 75 år eller eldre. Pasientene var kvinner (48 %), av asiatisk avstamning (30 %) eller av europeisk avstamning (58 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (39 %) og 1 (61 %). Ved baseline hadde 91 % av pasientene metastatisk sykdom, og 23 % av pasientene hadde CNS-metastaser ved BICR. De vanligste tumorene var NSCLC 25 %, kreft i spyttkjertlene 17 %, bløtvevssarkom 15 % og kreft i skjoldbruskkjertelen 10 %.

ORR og DOR ble vurdert ved BICR og i henhold til RECIST v1.1. Intrakraniell respons i henhold til modifisert RECIST v1.1 ble vurdert ved BICR. Tumorundersøkelser med bildediagnostikk ble utført minst hver 8. uke. De primære effektpopulasjonene inkluderte 51 TKI-naive pasienter og 69 pasienter som hadde fått én tidligere TKI-hemmer. Effekteresultatene med en minimum oppfølgingstid på 8 måneder er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6: Samlet effekt ved BICR hos voksne med *NTRK*-genfusjonspositive tumorer

Effektparametere	TKI-naive pasienter (n = 51)	Pasienter forbehandlet med TKI (n = 69)
Bekreftet objektiv responsrate, % (95 % KI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Komplett respons N (%)	8 (16)	2 (3)
Delvis respons N (%)	22 (43)	31 (45)
Median varighet av respons i måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	9,8 (7,36, 12,98)
Variasjon (måneder)	0,0+, 43,9+	1,8, 26,5+
6-måneders varig respons % (95 % KI)	92,9 (83,3, 100,0)	72,7 (57,5, 87,9)
9-måneders varig respons % (95 % KI)	89,1 (77,5, 100,0)	62,8 (46,0, 79,6)
12-måneders varig respons % (95 % KI)	89,1 (77,5, 100,0)	41,6 (23,8, 59,3)

95 % KI er basert på Kaplan-Meier-metodikk med Greenwood-variansestimat

DOR-milepæler er basert på K-M-estimater

Minimum oppfølging var 8 måneder

+ angir pågående respons

NE: ikke estimert

Median tid til respons var 1,8 (variasjon: 1,6, 7,3) måneder for TKI-naive pasienter og 1,9 (område: 1,7, 3,7) måneder for pasienter forbehandlet med TKI.

Hos 30 *NTRK*-pasienter forbehandlet med TKI med solvent-front-mutasjon ved baseline var ORR 53 % (95 % KI: 34,3, 71,7).

ORR og DOR etter tumortype hos voksne pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer er presentert i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Effekresultater i TKI-naive *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer

Tumortype	Pasienter (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4, 80,6	0,0+, 31,3+
Kreft i skjoldbruskkjertelen	6	6 (100,0)	54,1, 100,0	4,7, 43,9+
Kreft i spyttkjertlene	5	4 (80,0)	28,4, 99,5	12,9+, 31,4+
Bløtvevssarkom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,7+
Annet*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kolorektalkreft	2	CR, SD	NA	7,5+
Brystkreft	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Kolangiokarsinom	1	PD	NA	NA
Perifer nerveskjedetumor	1	PR	NA	23,0+

* Inkluderer spiserørskreft, prostatakreft og hode- og halskreft

PD: progressiv sykdom; PR: delvis respons; SD: stabil sykdom; NA: ikke relevant

+ angir pågående respons

Tabell 8: Effekresultater i *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer forbehandlet med TKI

Tumortype	Pasienter (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måneder)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8, 77,0	1,9, 23,0+
Kreft i spyttkjertlene	12	9 (75,0)	42,8, 94,5	3,7, 26,5+

Tumortype	Pasienter (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Variasjon (måned)
Bløtvevssarkom	10	1 (10,0)	0,3, 44,5	5,6
Kreft i skjoldbruskkjertelen	7	2 (28,6)	3,7, 71,0	2,0, 9,6
Annet*	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	11,0+, 14,8+
Kolorektalkreft	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	9,2, 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	23,5
Nevroendokrin tumor	3	3 (100,0)	29,2, 100,0	5,5, 9,1
Kreft i bukspyttkjertelen	3	PD, PD, SD	NA	NA
Kolangiokarsinom	2	PR, PD	NA	1,8
Perifer nerveskjedetumor	2	PR, PR	NA	5,5, 11,1
Brystkreft	1	PR	NA	15,6+

* Inkluderer galleblærekreft, livmorhalskreft, gastrointestinal stromal tumor, mukoeptidermoid og ukjent primærkreft

PD: progressiv sykdom; PR: delvis respons; SD: stabil sykdom; NA: ikke relevant

+ angir pågående respons

På grunn av sjeldenheten av *NTRK*-genfusjonspositive kreftformer, ble pasienter studert på tvers av flere tumortyper med et begrenset antall pasienter i noen tumortyper, noe som førte til usikkerhet i ORR-estimatet per tumortype. ORR i totalpopulasjonen gjenspeiler kanskje ikke den forventede responsen i en spesifikk tumortype.

AUGTYRO ble evaluert hos pediatriske pasienter med lokalavanserte eller metastatiske tumorer med *NTRK*-alterasjon i den åpne, enarmede, multisenter- CARE-studien i fase I/II med flere kohorter. Effekten ble evaluert hos pasienter som fikk AUGTYRO oralt enten som 160 mg én gang daglig, eller 160 mg én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 160 mg to ganger daglig eller tilsvarende dose for voksne, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasientene måtte ha Lansky (< 16 år)- eller Karnofsky ($\geq$ 16 år)-score på minst 50 og målbar sykdom i henhold til RECIST v1.1 eller RANO-kriteriene (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria). Pasienter med en primær CNS-tumor eller CNS-metastaser måtte være nevrologisk stabile og ha stått på en stabil eller synkende dose steroider i minst 14 dager før inklusjon i studien.

Identifisering av *NTRK1-3*-genfusjoner i tumorprøver ble prospektivt bestemt i lokale laboratorier ved hjelp av NGS-, PCR- eller FISH-tester. Alle *NTRK*-genfusjonspositive tumorer ved lokal FISH-testing krevde retrospektiv bekreftelse fra et sentralt laboratorium ved hjelp av en analytisk validert NGS-test.

De primære effektendepunktene var ORR vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 eller RANO og sekundære effektendepunkter var DOR og PFS vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1 eller RANO og OS. Tumorundersøkelser med bildediagnostikk ble utført minst hver 8. uke.

Tretten *NTRK*-positive pediatriske pasienter (aldersvariasjon: 1 år til 15 år; 5 var 12-17 år gamle), hadde målbar sykdom ved baseline iht. BICR og minst én skanning etter baseline ble evaluert i CARE-studien. Av disse var 5 naive med *NTRK* TKI (3 CNS-tumorer og 2 solide tumorer), og 8 hadde tidligere fått *NTRK* TKI-behandling (3 CNS-tumorer og 5 solide tumorer).

Av de 5 TKI-naive pasientene ble det observert 1 fullstendig respons og to partielle responser. Blant de 8 pasientene forbehandlet med TKI var det to partielle responser.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AUGTYRO i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av *NTRK*-genfusjonspositive lokalavanserte eller metastatiske solide tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for repotrekatinib har blitt karakterisert hos pasienter med *NTRK*-genfusjonspositive solide tumorer, *ROS1*-positiv NSCLC og hos friske frivillige. Økninger i maksimal konsentrasjon av repotrekatinib ($C_{\max}$) og arealet under kurven over tid til uendelig ($AUC_{0-\infty}$) var tilnærmet doseproporsjonale (men mindre enn lineære) med estimerte helninger på henholdsvis 0,78 og 0,70 over enkeltdoseområdet på 40 mg til 240 mg. Steady state farmakokinetikk var tidsavhengig på grunn av autoinduksjon av CYP3A4. Gjennomsnittskonsentrasjon ved steady state (C_{avg}) ved dosering av 160 mg to ganger daglig er lik C_{avg} etter administrering av 160 mg enkeltdose.

Repotrekatinib estimert geometrisk gjennomsnitt ved steady state (CV%) $C_{\max}$ er 572 ng/ml (38,3 %), $C_{\min}$ er 158 ng/ml (57,7 %), og C_{avg} ($AUC_{0-12\text{h}}$ dividert med doseringsintervall) er 347 ng/ml (42,3 %) for 160 mg to ganger daglig.

Absorpsjon

Etter oral administrering av stigende enkeltdoser av repotrekatinib fra 40 mg til 240 mg viste repotrekatinib rask absorpsjon med $C_{\max}$ ca. 2-3 timer etter inntak ved faste. Den geometriske gjennomsnittlige (CV %) absolutte biotilgjengeligheten av repotrekatinib er 45,7 % (19,6 %).

Et måltid med høyt fettinnhold og høyt kaloriinnhold (916 kalorier, 56 % fett) økte $AUC_{0-\infty}$ for repotrekatinib med 56 % og $C_{\max}$ med 149 % etter en oral enkeltdose på 160 mg (administrert som 40 mg kapsler). I en annen studie økte et fettriikt måltid med høyt kaloriinnhold $AUC_{0-\infty}$ med 42 % og $C_{\max}$ med 110 % etter en oral enkeltdose på 160 mg (administrert som 160 mg kapsler). Lignende økninger ($AUC_{0-\infty}$ med 36 % og $C_{\max}$ med 124 %) ble observert med et fettfattig, kalorifattig måltid.

Maksimal konsentrasjon av repotrekatinib ble nådd ca. 4 til 6 timer etter en oral enkeltdose på 40 mg til 160 mg uten faste (måltid med høyt fettinnhold).

Distribusjon

Bindingen av repotrekatinib til humant plasmaprotein var 95,4 % *in vitro*. Forholdet mellom blod og plasma var 0,56 *in vitro*. Det geometriske gjennomsnittet (CV %) for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) var 432 l (55,9 %) hos kreftpasienter etter en oral enkeltdose på 160 mg repotrekatinib.

Biotransformasjon

Repotrekatinib metaboliseres primært av CYP3A4 og danner hydroksylerte metabolitter etterfulgt av sekundær glukuronidering. Ingen metabolitter oversteg 10 % av den totale sirkulerende legemiddelrelaterte radioaktiviteten.

Eliminasjon

Eliminasjonen av repotrekatinib er tidsavhengig på grunn av autoinduksjon av CYP3A4.

Det geometriske gjennomsnittet (CV%) for tilsynelatende oral clearance (CL/F) var 15,9 l/t (45,5 %) hos kreftpasienter etter en oral dose på 160 mg repotrekatinib. Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse (popPK) ble den gjennomsnittlige (SD) terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for enkeltdoser estimert til 68,6 (29,6) timer, og den terminale halveringstiden ved steady state $t_{1/2}$ ble estimert til 44,5 (20,8) timer hos kreftpasienter.

Etter en oral enkeltdose på 160 mg [^{14}C] repotrekatinib ble 4,84 % (0,56 % som uforandret) av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 88,8 % (50,6 % som uforandret) i feces.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I popPK-analysen ble ikke clearance av repotrekatinib påvirket av lett (eGFR-CKD-EPI 60 til 90 ml/min, n = 139) eller moderat (eGFR-CKD-EPI 30 til 60 ml/min, n = 27) nedsatt nyrefunksjon. Repotrekatinib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I popPK-analysen ble ikke clearance av repotrekatinib påvirket av lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > 1,0 til 1,5 ganger ULN eller ASAT > ULN, n = 59). Farmakokinetikken til repotrekatinib har ikke blitt fastslått hos pasienter med moderat (totalt bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN) eller alvorlig (totalt bilirubin > 3 ganger ULN) nedsatt leverfunksjon.

Effekter av alder, kroppsvekt, rase og kjønn

I popPK-analysen ble det ikke identifisert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til repotrekatinib basert på kjønn, alder (18 år til 93 år), kroppsvekt (39,5 kg til 169 kg), eller rase (asiatisk og europeisk avstamning) hos voksne.

Pediatri

Farmakokinetiske data var tilgjengelig fra pediatriske pasienter 12 år og eldre (n = 13, alder 13 til 15 år, kroppsvekt 46,4 til 76,7 kg). Basert på popPK-simuleringer har unge 12 år eldre lignende systemisk eksponering som voksne når de får voksendosen på 160 mg én gang daglig i 14 dager, etterfulgt av 160 mg to ganger daglig.

In vitro-studier

CYP-enzym: Repotrekatinib induserer CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 og hemmer CYP3A4/5 (mage-tarmkanalen), CYP2C8 og CYP2C9.

Andre metabolske veier: Repotrekatinib hemmer UGT1A1.

Transportersystemer: Repotrekatinib hemmer P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 og MATE2-K. Repotrekatinib er et substrat for P-gp, et potensielt substrat for MATE2-K og BCRP.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier med repotrekatinib.

Genotoksisitet

Repotrekatinib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriell revers mutasjonstest (Ames).

Repotrekatinib forårsaket mikrokjernedannelser via en aneugen mekanisme i humane lymfoblastoide TK6-celler *in vitro*, og i beinmarg hos rotter *in vivo* ved doser > 100 mg/kg nominell dose. Eksponering av dyr ved NOEL (høyest observerte nivå som ikke gir effekt) for aneugenisitet var omtrent 3,4 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (basert på AUC).

Reproduksjonstoksisitet

I en innledende studie av embryoføtal utvikling hos rotter ble det observert teratogene og embryoføtale effekter (ytre misdannelser hos fosteret i form av malroterte bakben og redusert fostervekt) og maternelle effekter (hudskorper og skrubbsår i hals- og brystregionen og økt kroppsvekt) hos drektige rotter ved eksponeringer som var mindre enn 2 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose.

Det har ikke blitt utført egne fertilitetsstudier med repotrektinib. Det ble ikke observert noen effekter på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner i generelle toksikologiske studier utført på rotter og aper ved noe testet dosenivå, som tilsvarte eksponeringer hos rotter på opptil 2 ganger og 2,6 ganger hos henholdsvis hanner og hunner, og eksponeringer hos aper som var lavere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose.

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering

Etter gjentatt oral administrering av repotrektinib daglig i opptil 3 måneder, var de viktigste toksisitetene som ble observert hos rotter ved eksponeringsnivåer < 3 ganger eksponering hos mennesker, hudskorper/sårdannelser, CNS-effekter (dvs. ataksi, skjelvinger), reduserte RBC-parametere og hypocellularitet i beinmargen.

De viktigste toksisitetene som ble observert hos aper ved eksponeringsmarginer under klinisk eksponering, var brekninger, vannaktig avføring, minimal subakutt/kronisk betennelse og/eller minimal til mild slimhinnehyperplasi i tykktarmen, og reduserte RBC-parametere. Sårene i huden ble ansett som sekundære til NTRK-hemming, noe som førte til tap av følelse og kroppsskade.

Toksisitetsstudier hos unge rotter

Totalt ble unge rotter dosert og evaluert i opptil 58 dager (med start på postnatal dag [PND] 12 til og med PND 70) i gjentatte dosetoksisitetsstudier. CNS-relatert dødelighet ble observert ved PND 13 til PND 15 (omtrent tilsvarende spedbarn) ved eksponeringsnivåer $\geq 1,5$ ganger eksponeringen til ungdom. Reduserte effekter på vekst (redusert kroppsvekt, matinntak og lårbenslengde) ble observert ved eksponeringsnivåer $\geq 0,1$ ganger eksponeringen hos ungdom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Krysskarmellosenatrium
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat (kun for 160 mg hard kapsel)

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Briljantblå FCF (E 133 – kun for 160 mg hard kapsel)

Trykkfarge (40 mg hard kapsel)

Skjellakk (E 904)

Indigokarmin (E 132)

Trykkfarge (160 mg hard kapsel)

Skjellakk (E 904)

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

AUGTYRO 40 mg harde kapsler

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med todelt skrukork med barnesikring (CRCT) av polypropylen (PP).

Hver boks inneholder 60 harde kapsler pakket i en eske.

Hver boks inneholder 120 harde kapsler pakket i en eske.

Hver eske inneholder én boks.

AUGTYRO 160 mg harde kapsler

PVC/polyklortrifluoretylen gjennomsiktig blisterpakning dekket av gjennombrytbar aluminiumsfolie.

Pakninger med 20 eller 60 harde kapsler med 10 harde kapsler i hvert blisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Augtyro 40 mg harde kapsler
EU/1/24/1883/001 (60 kapsler)

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

Augtyro 160 mg harde kapsler

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å bekrefte den histologiuavhengige effekten, effekten på tross av resistansmutasjoner og IC-respons på repotrekatinib hos voksne, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelig CSR av den pågående TRIDENT-1 fase 1/2-studien (alle kohorter).	1. kv. 2029
For ytterligere å undersøke effekt og langsiktig sikkerhet hos pediatriske pasienter med solide tumorer som uttrykker en <i>NTRK</i> -genfusjon, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av den endelige sikkerhets- og effektanalysen av den pågående åpne fase 1/2-studien av sikkerhet, toleranse, farmakokinetikk og antitumoraktivitet av repotrekatinib hos pediatriske og unge voksne pasienter med avanserte eller metastatiske maligne tumorer som har <i>ALK</i> -, <i>ROS1</i> - eller <i>NTRK1</i> -3-endringer (CARE).	4. kv. 2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 40 mg harde kapsler
repotrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 40 mg repotrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hard kapsel

60 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

AUGTYRO 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 40 mg harde kapsler
repotrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 40 mg repotrektinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hard kapsel

60 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AUGTYRO 160 mg harde kapsler
repotrektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 160 mg repotrektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hard kapsel

20 harde kapsler

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AUGTYRO 160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

AUGTYRO 160 mg kapsler
repotrektinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

AUGTYRO 40 mg harde kapsler AUGTYRO 160 mg harde kapsler repotrectinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AUGTYRO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AUGTYRO
3. Hvordan du bruker AUGTYRO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AUGTYRO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AUGTYRO er og hva det brukes mot

Hva AUGTYRO er

AUGTYRO er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet repotrectinib.

Hva AUGTYRO brukes mot

AUGTYRO brukes til å behandle enten:

- voksne med en type lungekreft som kalles «ikke-småcellet lungekreft» (NSCLC) som er forårsaket av en endring i *ROS1*-genet, eller
- voksne og barn fra 12 år og eldre med solide tumorer (kreft) i ulike deler av kroppen som er forårsaket av en endring i *NTRK*-genet.

ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

AUGTYRO brukes når:

- en test har vist at kreftcellene dine har en endring i et gen som kalles «*ROS1*» (se «Hvordan AUGTYRO virker» nedenfor), og
- kreften din er fremskreden – for eksempel har spredt seg til andre deler av kroppen (metastatisk).

NTRK-genfusjonspositiv kreft i solide tumorer

AUGTYRO brukes når:

- en test har vist at kreftcellene dine har en endring i et gen som kalles «*NTRK*» og har spredt seg i det berørte organet eller til andre organer i kroppen din, eller hvis operasjon for å fjerne kreften sannsynligvis vil føre til alvorlige komplikasjoner (se «Hvordan AUGTYRO virker» nedenfor), og
- du tidligere har fått behandling med legemidler kalt *NTRK*-hemmere, eller
- du ikke tidligere har fått behandling med legemidler kalt *NTRK*-hemmere og andre behandlinger ikke er egnet for deg.

Hvordan AUGTYRO virker

AUGTYRO virker ved å blokkere virkningen av proteiner som ikke fungerer som de skal som følge av endringer i genene *NTRK* eller *ROS1* som lager dem. Disse unormale proteinene kan føre til at kreftcellene vokser ukontrollert. Ved å blokkere de unormale proteinene kan AUGTYRO forsinke eller stanse veksten av kreftceller og bidra til å krysse kreftsvulsten.

2. Hva du må vite før du bruker AUGTYRO

Bruk ikke AUGTYRO

- dersom du er allergisk overfor repotrektinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker AUGTYRO, dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker AUGTYRO dersom:

- du nylig har opplevd svimmelhet, hukommelsestap, forvirring, hallusinasjoner, endringer i mental tilstand, tap av muskelkoordinasjon eller ukoordinert eller ustødig gange.
- du tidligere har hatt noen andre lungeproblemer – si fra til legen med én gang dersom du får noen nye eller forverrede symptomer, inkludert kortpustethet eller hoste eller feber.
- du tidligere har opplevd benbrudd, eller en tilstand som kan øke risikoen for benbrudd.
- du har leverproblemer.

Andre legemidler og AUGTYRO

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å snakke med lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler for:

- ervervet immunsviktsyndrom (aids) / infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) – slik som ritonavir, sakvinavir, efavirenz
- soppinfeksjoner (antimykotika) – slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- å stoppe kramper eller anfall (antiepileptika) – slik som karbamazepin eller fenytoin
- tuberkulose – slik som rifampicin
- depresjon – som bupropion, fluvoksamin eller et plantebasert legemiddel – johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- solide kreftsvulster – slik som apalutamid, everolimus
- å hemme immunforsvaret eller hindre kroppen i å avstøte et transplantert organ – slik som sirolimus, takrolimus, ciklosporin, sulfasalazin
- betente ledd eller autoimmun leddsykdom (revmatoid artritt) – metotreksat
- lindring av sterke smerter – slik som alfentanil, fentanyl
- høyt blodtrykk – slik som verapamil, nifedipin, felodipin, valsartan
- å redusere kolesterolnivået i blodet – slik som lovastatin, simvastatin, rosuvastatin
- å redusere blodsukternivået – slik som repaglinid, tolbutamid, metformin

- gastrisk refluks (halsbrann) – slik som cisaprid, omeprazol
- forebygging av blodpropp – slik som warfarin, dabigatraneteksilat
- hjerteproblemer – slik som digoksin, edoksaban
- allergi – slik som feksofenadin
- prevensjon – hvis du bruker hormonelle orale prevensjonsmidler, må du også bruke en pålitelig barriereprevensjonsmetode (se Graviditet og amming).

Inntak av AUGTYRO sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt eller Sevilla-appelsiner under behandlingen med AUGTYRO. Det kan øke mengden av legemidlet i blodet ditt til et skadelig nivå.

Graviditet og amming

Kvinner og prevensjon

Du skal unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Hvis du kan bli gravid, må du bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Det er ikke kjent om AUGTYRO kan redusere effekten av prevensjonsmidler (p-piller eller implantater med hormonelle prevensjonsmidler). Hvis du bruker hormonell prevensjon, bør du bruke en ekstra pålitelig ikke-hormonell prevensjonsmetode, som en barrieremetode (f.eks. kondom), slik at du ikke blir gravid mens du tar AUGTYRO og i 2 måneder etter at du har avsluttet behandlingen.

Snakk med legen om hvilke prevensjonsmetoder som passer best for deg og partneren din.

Menn og prevensjon

Din kvinnelige partner skal unngå å bli gravid mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Dersom din kvinnelige partner kan bli gravid, bør du bruke kondom ved samleie under behandlingen og i minst fire måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Snakk med legen om hvilke prevensjonsmetoder som passer best for deg og partneren din.

Graviditet

- Ikke ta AUGTYRO dersom du er gravid. Dette er fordi det kan skade barnet ditt.
- Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen ordne med en graviditetstest før du starter behandling med AUGTYRO.
- Snakk med legen umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar legemidlet eller i løpet av to måneder etter at du har tatt den siste dosen.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet. Dette skyldes at det er ukjent om AUGTYRO blir skilt ut i morsmelk og derfor kan skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

AUGTYRO kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. AUGTYRO kan føre til at du:

- føler deg svimmel
- får nedsatt balanse eller koordinasjon
- besvimer (mister bevisstheten)
- føler deg trøtt
- opplever endringer i din mentale status, føler deg forvirret eller ser ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- har tåkesyn

Hvis dette skjer, skal du ikke kjøre, sykle eller bruke maskiner før symptomene har gått over. Snakk med legen eller apoteket om det er trygt for deg å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

AUGTYRO inneholder natrium

AUGTYRO inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker AUGTYRO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 160 mg én gang daglig de første 14 dagene, etterfulgt av 160 mg to ganger daglig inntil legen gir deg beskjed om noe annet.

Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen, kan legen foreslå en lavere dose, eller til og med avbryte behandlingen en kort stund. Ved lavere doser kan det hende du må ta en dose på 120 mg (tre 40 mg kapsler) eller en dose på 80 mg (to 40 mg kapsler).

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvordan du skal ta AUGTYRO

Ta AUGTYRO via munnen – med eller uten mat. Svelg hver kapsel hel. Ikke åpne, knus, tygg eller løs opp innholdet i kapslene.

Dersom du tar for mye av AUGTYRO

Dersom du har tatt mer AUGTYRO enn du skal, kontakt legen eller oppsøk legevakt umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta AUGTYRO

Hvis du har glemt en dose eller kastet opp etter å ha tatt en dose, skal du ta neste dose som foreskrevet. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med AUGTYRO

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet uten å ha snakket med legen først. Det er viktig å ta AUGTYRO hver dag, så lenge legen forskriver det til deg. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende etter at du har tatt AUGTYRO:

- du føler deg svimmel, forvirret, har humørsvingninger, hallusinasjoner (ser ting som ikke er der) eller hukommelsesproblemer (kognitive forstyrrelser), eller tap av muskelkoordinasjon, ukoordinert eller ustø gange (ataksi)
- du opplever kortpustethet (dyspné), hoste eller feber (pyreksi) eller sykdommer som forårsaker arrdannelse i lungene
- du opplever leddsmerter, bensmerter, misdannelser eller endringer i bevegelighet, da dette kan være tegn på brudd

Legen kan redusere dosen din, avbryte behandlingen i en kort periode eller avslutte behandlingen helt.

Andre bivirkninger inkluderer

Voksne

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- redusert antall friske røde blodlegemer som transporterer oksygen rundt i kroppen (anemi)
- svimmelhet
- tap av muskelkoordinasjon, ustø gange (ataksi)
- store endringer i tankemønstre (kognitive forstyrrelser)
- følelse av nummenhet og kribling (parestesi)
- betennelse (hevelse og rødhet) eller degenerasjon av perifere nerver (nervene som ligger utenfor hjernen og ryggmargen) noe som forårsaker nummenhet, prikking og svie (perifer sensorisk nevropati)
- søvnforstyrrelser
- hodepine
- smaksforandring (dysgeusi)
- ser lysglimt, tåkesyn, lysømfintlighet, «fluer» i synsfeltet eller dobbeltsyn (synsforstyrrelser)
- kortpustethet
- hoste
- trang til å kaste opp (kvalme)
- oppkast
- forstoppelse
- diaré
- muskelsvakhet
- smerter i ben og/eller arm
- leddsmerter (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- ryggsmarter
- feber
- utmattelse (fatigue)
- redusert appetitt
- hevelse i ankler, føtter og hender
- økt nivå av enzym i blod (kreatinfosfokinase) fra muskler
- økt vekt
- økte nivåer av leverenzymerne aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- økt nivå av enzym (urinsyre) i blodet (hyperurikemi)
- betennelse og sykdommer som forårsaker arrdannelse i lungene
- væske rundt lungene (pleuraeffusjon)
- magesmerter
- benbrudd
- økt nivå av leverenzymerne gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blod
- redusert antall av en type hvite blodceller kalt lymfocyt
- redusert antall av hvite blodlegemer
- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofile
- fall

Pasienter 18 år eller yngre

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall friske røde blodlegemer som transporterer oksygen rundt i kroppen (anemi)
- økt appetitt
- høye nivåer av kalium i blod
- økt nivå av enzym (urinsyre) i blodet (hyperurikemi)
- svimmelhet
- tap av muskelkoordinasjon, ustø gange (ataksi)
- store endringer i tankemønstre (kognitive forstyrrelser)
- følelse av nummenhet og kribling (parestesi)
- søvnforstyrrelser
- hodepine
- smaksforandring (dysgeusi)
- ser lysglimt, tåkesyn, lysømfintlighet, «fluer» i synsfeltet eller dobbeltsyn (synsforstyrrelser)
- kortpustethet
- hoste
- trang til å kaste opp (kvalme)
- oppkast
- forstoppelse
- diaré
- buksmerter
- benbrudd
- leddsmerter (artragi)
- feber
- utmattelse (fatigue)
- økt nivå av enzym i blod (kreatinfosfokinase) fra muskler
- økt vekt
- redusert antall hvite blodceller kalt lymfocytter
- redusert antall av en type hvite blodceller
- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofile
- økte nivåer av leverenzymerne aspartataminotransferase eller alkalisk fosfatase i blod

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i lungene
- betennelse (hevelse og rødhet) eller degenerasjon av perifere nerver (nervene som ligger utenfor hjernen og ryggmargen) noe som forårsaker nummenhet, prikking og svie (perifer sensorisk nevropati)
- væske rundt lungene (pleuraeffusjon)
- følelser som nummenhet og prikking på lepper, tunge eller i hele munnen (oral parestesi), muskelsmerter (myalgi)
- muskelsvakhet
- fall

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AUGTYRO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, boksen eller blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AUGTYRO

Virkestoffet er repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: hver kapsel inneholder 40 mg repotrektinib

AUGTYRO 160 mg: hver kapsel inneholder 160 mg repotrektinib

Andre innholdsstoffer er:

- *Kapselinnhold:* Mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, krysskarmellosenatrium, vannfri kolloidal silika og magnesiumstearat (kun 160 mg harde kapsler) (se avsnitt 2).
- *Kapselskall:* Gelatin, titandioksid (E 171), briljantblått (E 133 – kun 160 mg harde kapsler).
- Trykkfarge (40 mg harde kapsler): Skjellakk (E 904) og indigokarmin aluminiumslakk (E 132)
- Trykkfarge (160 mg harde kapsler): Skjellakk og titandioksid.

Hvordan AUGTYRO ser ut og innholdet i pakningen

AUGTYRO 40 mg harde kapsler (kapsler) er opak hvite med «REP 40» påtrykt i blått.

AUGTYRO 160 mg harde kapsler (kapsler) er opak blå med «REP 160» påtrykt i hvitt.

AUGTYRO 40 mg leveres i eske som inneholder en boks med enten 60 eller 120 harde kapsler.

AUGTYRO 160 mg er pakket i blisterbrett som inneholder 10 harde kapsler. Hver pakning inneholder enten 20 eller 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company

T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).