

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar
AUGTYRO 160 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 40 mg repotrektinib.

AUGTYRO 160 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 160 mg repotrektinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 0 (21,7 mm lång), med vit ogenomskinlig underdel och överdel samt ”REP 40” tryckt med blått bläck på överdelen.

AUGTYRO 160 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek 0 (21,7 mm lång), med blå ogenomskinlig underdel och överdel samt ”REP 160” tryckt med vitt bläck på överdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AUGTYRO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med *ROS1*-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

AUGTYRO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder med avancerade solida tumörer som uttrycker en *NTRK*-genfusion och som:

- tidigare har fått en *NTRK*-hämmare eller
- inte tidigare har fått en *NTRK*-hämmare och där behandlingsalternativ som inte är inriktade på *NTRK* ger begränsad klinisk nytta eller har uttömts (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med AUGTYRO ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

ROS1-testning

Patienturval för behandling med repotrektinib, baserat på *ROS1*-positiv status vid NSCLC, ska bedömas med en CE-märkt IVD-produkt (*in vitro*-diagnostik) med motsvarande avsedda syfte. Om en CE-märkt IVD-produkt inte är tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas (se avsnitt 4.1 och 5.1).

NTRK-testning

Patienturval för behandling med repotrektinib, baserat på *NTRK*-positiv status vid solida tumörer, ska bedömas med en CE-märkt IVD-produkt (*in vitro*-diagnostik) med motsvarande avsedda syfte. Om en CE-märkt IVD-produkt inte är tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

ROS1-positiv icke-småcellig lungcancer

Rekommenderad dos för vuxna är 160 mg repotrektinib en gång dagligen i 14 dagar, följt av 160 mg repotrektinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

NTRK-genfusionspositiva solida tumörer

Rekommenderad dos för vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder är 160 mg repotrektinib en gång dagligen i 14 dagar, följt av 160 mg repotrektinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Missad dos

Om en dos glöms bort eller om en patient kräks någon gång efter att ha tagit en dos, ska efterföljande doser återupptas enligt ordination. Två doser ska inte tas samtidigt.

Dosjusteringar vid biverkningar

De rekommenderade dosreduktionerna vid biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosreduktion vid biverkningar

Förskrivna dos	Dosreduktion	
	Första förekomsten	Andra förekomsten
160 mg en gång dagligen	120 mg en gång dagligen	80 mg en gång dagligen
160 mg två gånger dagligen	120 mg två gånger dagligen	80 mg två gånger dagligen

Rekommenderade dosjusteringar vid specifika biverkningar anges i tabell 2 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar vid specifika biverkningar

Biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Effekter på centrala nervsystemet	Ej tolererbar Grad 2	- Gör uppehåll tills mindre än eller lika med grad 1 eller ursprungsnivån uppnått. - Återuppta med samma eller reducerad dos utifrån vad som är kliniskt lämpligt.
	Grad 3	- Gör uppehåll tills mindre än eller lika med grad 1 eller ursprungsnivån uppnått. - Återuppta med reducerad dos.
	Grad 4	Sätt ut permanent.
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Alla grader	- Gör uppehåll om ILD/pneumonit misstänks. - Sätt ut permanent om ILD/pneumonit bekräftas.

Biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Andra kliniskt relevanta biverkningar	Ej tolererbar Grad 2	- Gör uppehåll tills mindre än eller lika med grad 1 eller ursprungsnivån uppnåts. - Återuppta med samma eller reducerad dos om biverkningarna upphör inom 4 veckor.
	Grad 3 eller 4	- Gör uppehåll tills biverkningen upphör eller förbättras till grad 1 eller ursprungsnivån. - Återuppta med samma eller reducerad dos om biverkningen upphör inom 4 veckor. - Sätt ut permanent om biverkningen inte upphör inom 4 veckor. - Sätt ut permanent vid återkommande biverkning av grad 4.

*Graderad enligt NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. AUGTYRO har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ gånger ULN eller AST > 3 gånger ULN). AUGTYRO har inte studerats på patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,5$ till 3 gånger ULN) eller kraftigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 gånger ULN) och AUGTYRO ska inte ges till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4. och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för AUGTYRO för barn under 18 år med *ROS1*-positiv NSCLC har ännu inte fastställts.

Säkerhet och effekt för AUGTYRO för barn under 12 år med *NTRK*-positiva solida tumörer har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

AUGTYRO är avsett för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela vid samma tidpunkt varje dag. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas och innehållet i kapseln får inte lösas upp.

AUGTYRO kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2) men ska inte tas med grapefrukt, grapefruktjuice eller pomeranser (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt vid olika tumörtyper

Nyttan med AUGTYRO har fastställts i enarmade studier som omfattade vuxna patienter (N = 88) vars tumörer uppvisade *NTRK*-genfusioner. Positiva effekter av AUGTYRO har visats baserat på total

responsfrekvens och responsduration vid ett begränsat antal tumörtyper. Effekten kan vara kvantitativt olika beroende på tumörtyp liksom på samtidiga genomiska förändringar (se avsnitt 5.1).

Centrala nervsystemet (CNS)

Ett brett spektrum av CNS-biverkningar har rapporterats hos patienter som fått AUGTYRO, inklusive yrsel, ataxi och kognitiva störningar (se avsnitt 4.8).

Patienter ska informeras om dessa risker med AUGTYRO eftersom de kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever CNS-biverkningar (se avsnitt 4.7). Baserat på allvarlighetsgrad (se avsnitt 4.2) ska AUGTYRO pausas och vid förbättring därefter återupptas med samma eller reducerad dos eller permanent sättas ut.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Patienter ska informeras om att rapportera symtom på ILD/pneumonit, som kan inkludera andnöd, hosta, väsande andning, smärta eller trångghetskänsla i bröstet och hemoptys. Patienter ska övervakas med avseende på nya eller förvärrade lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit. AUGTYRO ska pausas hos patienter med misstänkt ILD/pneumonit och permanent sättas ut om ILD/pneumonit bekräftas (se avsnitt 4.2).

Skelettfrakturer

Skelettfrakturer har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med AUGTYRO i kliniska studier. Hos vuxna och pediatrika patienter orsakades vissa frakturer av fall eller annat trauma mot den aktuella kroppsdel. Radiologiska avvikelser som möjligen tyder på tumörinblandning rapporterades hos vissa patienter. Hos både vuxna och pediatrika patienter förekom de flesta frakturerna i de nedre extremiteterna (t.ex. vadbena, skenben eller fot). Patienter med tecken eller symtom på frakturer (t.ex. smärta, förändringar i rörlighet, deformitet) ska utvärderas omedelbart.

Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad levertoxicitet har rapporterats hos patienter som behandlats med AUGTYRO (se avsnitt 4.8). Leverfunktionstester inklusive ALAT, ASAT och bilirubin ska övervakas om det är kliniskt indicerat.

Nedsatt leverfunktion

AUGTYRO har inte studerats på patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion. AUGTYRO ska inte ges till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion på grund av en potentiell risk för överexponering och ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Preventivmetoder för kvinnor och män

AUGTYRO kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Fertila kvinnor ska genomgå ett läkarövervakat graviditetstest innan behandling med AUGTYRO påbörjas. Fertila kvinnor måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen med AUGTYRO och under 2 månader efter den sista dosen.

AUGTYRO kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel inklusive perorala preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Manliga patienter med kvinnlig partner i fertil ålder måste använda kondom under behandlingen med AUGTYRO och under 4 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Pediatriisk population

Det finns inga tillgängliga långtidssäkerhetsdata för användning av AUGTYRO hos pediatriiska patienter från 12 års ålder.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av AUGTYRO och en stark eller måttlig CYP3A/P-gp-hämmare ökar plasmakoncentrationerna av repotrektnib (se avsnitt 4.5), vilket kan öka risken för biverkningar. Samtidig administrering av AUGTYRO och en stark eller måttlig CYP3A/P-gp-hämmare ska undvikas.

Under behandling med AUGTYRO ska intag av grapefrukt och grapefruktprodukter undvikas.

Samtidig administrering av AUGTYRO och en stark eller måttlig CYP3A/P-gp-inducerare minskar koncentrationerna av repotrektnib (se avsnitt 4.5), vilket kan minska effekten av AUGTYRO och ska undvikas.

Hjälpämnen

AUGTYRO innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på *in vitro*-data är repotrektnib ett substrat för CYP3A4 och P-gp.

Effekter av andra läkemedel på repotrektnib

Effekt av CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare på repotrektnib

Samtidig administrering av upprepade perorala doser itraconazol (en stark CYP3A4- och P-gp-hämmare) och en engångsdos på 80 mg repotrektnib ökade AUC_{0-inf} 5,9-faldigt och C_{max} 1,7-faldigt för repotrektnib. Samtidig administrering av AUGTYRO och starka eller måttliga CYP3A4- eller P-gp-hämmare (inklusive men inte begränsat till ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoxamin, grapefrukt eller pomeranser) ökar plasmakoncentrationerna av repotrektnib och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Effekt av CYP3A4- och P-gp-inducerare på repotrektnib

Samtidig administrering av upprepade perorala doser rifampicin (en stark CYP3A4- och P-gp-inducerare) och en engångsdos på 160 mg repotrektnib minskade AUC_{0-inf} med 92 % and C_{max} med 79 % för repotrektnib. Samtidig administrering av AUGTYRO och starka eller måttliga CYP3A4- eller P-gp-inducerare (inklusive men inte begränsat till karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), apalutamid och ritonavir) minskar plasmakoncentrationerna av repotrektnib och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Effekter av repotrektnib på andra läkemedel

Effekt av repotrektnib på CYP3A4-substrat

Repotrektnib är en måttlig CYP3A4-inducerare. Samtidig administrering av 160 mg repotrektnib en gång dagligen i 14 dagar följt av dosering två gånger dagligen i 7 dagar minskade AUC_{0-inf} med 69 % och C_{max} med 48 % för en peroral engångsdos av midazolam (ett CYP3A4-substrat). Försiktighet tillråds när CYP3A4-substrat (inklusive men inte begränsat till cisaprid, cyklosporin, fentanyl, takrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin och simvastatin) administreras samtidigt med repotrektnib, på grund av risken för behandlingssvikt.

Effekt av repotrektinib på CYP2B6-substrat

In vitro-studier indikerar att repotrektinib är en CYP2B6-inducerare. Samtidig administrering av AUGTYRO och känsliga substrat för CYP2B6-substrat (inklusive men inte begränsat till bupropion, efavirenz) kan minska exponeringen för dessa.

Effekt av repotrektinib på substrat för PXR-reglerade enzymer

In vitro-studier indikerar att repotrektinib kan inducera PXR-reglerade (pregnane X receptor) enzymer, som inkluderar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och UGT. *In vitro*-data indikerar även att repotrektinib hämmar CYP2C8, CYP2C9 och UGT1A1. Nettoeffekten *in vivo* av induktion och hämning eller den kliniska relevansen av detta är inte känd. Samtidig administrering av AUGTYRO och CYP2C8-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrat (inklusive men inte begränsat till repaglinid, warfarin, tolbutamid eller omeprazol) kan förändra exponeringen för dessa.

Effekt av repotrektinib på andra transportsubstrat

In vitro-data indikerar att repotrektinib hämmar P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP1B1), multidrug and toxin extrusion protein (MATE1) och MATE2-K. Samtidig administrering av AUGTYRO och känsliga P-gp-substrat (inklusive men inte begränsat till dabigatranetexilat, digoxin, edoxaban eller fexofenadin), BCRP-substrat (inklusive men inte begränsat till metotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin), OATP1B1-substrat (inklusive men inte begränsat till valsartan, statiner) eller MATE1- och MATE2-K-substrat (inklusive men inte begränsat till metformin) kan öka exponeringen för dessa. Den kliniska relevansen är okänd.

Orala preventivmedel

Repotrektinib är en måttlig CYP3A4-inducerare som kan minska exponeringen för progestin eller östrogen i en utsträckning som kan minska effektiviteten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel inklusive orala preventivmedel. Kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel rekommenderas därför att använda en barriärmetod (se avsnitt 4.6).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska genomgå ett läkarövervakat graviditetstest innan behandling med AUGTYRO påbörjas.

Kvinnor i fertil ålder måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen med AUGTYRO och under minst 2 månader efter den sista dosen. AUGTYRO kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel inklusive orala preventivmedel. Om hormonellt preventivmedel används ska fertila kvinnor rådas att i tillägg använda en barriärpreventivmetod (se avsnitt 4.5).

Manliga patienter med kvinnlig partner i fertil ålder måste använda kondom under behandling med AUGTYRO och under 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Data från användning av AUGTYRO hos gravida kvinnor saknas. Baserat på djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism kan repotrektinib orsaka fosterskada när det administreras till gravida kvinnor. AUGTYRO ska inte användas såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med AUGTYRO. Fertila kvinnor måste använda mycket effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Amning

Det är okänt om repotrektnib/metaboliter från repotrektnib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med AUGTYRO och under 10 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med repotrektnib (se avsnitt 5.3). Effekten av repotrektnib på manlig och kvinnlig fertilitet är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

AUGTYRO har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om potentiella CNS-biverkningar och synstörningar med AUGTYRO eftersom dessa effekter kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever CNS-biverkningar och synstörningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos vuxna var yrsel (65 %), dysgeusi (57 %), förstoppning (39 %), parestesi (39 %), anemi (38 %) och dyspné (31 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna var lunginflammation (6,2 %), dyspné (3,5 %), vätskeutgjutning i lungsäcken (3,0 %), feber (1,2 %), muskelsvaghet (1,1 %), anemi (1,1 %) och pneumonit (1,1 %). Biverkningar av grad ≥ 3 förekom hos 43 % av patienterna och anemi (8,8 %), dyspné (6,7 %), lunginflammation (5,7 %), förhöjt kreatinfosfokinas i blodet (3,4 %), viktökning (3,2 %), ökad aspartataminotransferas (2,7 %), vätskeutgjutning i lungsäcken (2,3 %) och minskat antal neutrofiler (2,1 %) var de vanligast rapporterade. Permanent utsättning på grund av en biverkning inträffade hos 6,2 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Tabell 3 och 4 sammanfattar de biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med AUGTYRO i TRIDENT-1-studien med vuxna (n = 565) respektive i CARE-studien (n = 38) med pediatrika patienter. Biverkningarna är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Om inget annat anges är frekvensen av biverkningar baserad på biverkningsfrekvenser av alla orsaker som identifierats hos patienter som exponerats för AUGTYRO under en mediantid på 7,6 månader i klinisk studie. Se avsnitt 5.1 för information om den huvudsakliga kliniska studien.

Tabell 3: Biverkningar som förekom hos vuxna patienter som behandlats med AUGTYRO

		% Alla grader	% $\geq$ Grad 3
Infektioner och infestationer			
Mycket vanliga	lunginflammation	10,3	5,7
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	anemi	38,1	8,8
Metabolism och nutrition			
Vanliga	hyperurikemi ^a	5,0	0,7

		% Alla grader	% ≥ Grad 3
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	yrsel ^b	65,5	3,2
	ataxi ^c	29,0	0,5
	kognitiva störningar ^d	22,3	1,2
	parestesi ^e	39,1	0,7
	perifer sensorisk neuropati ^f	20,2	1,1
	sömnstörningar ^g	17,3	0,2
	huvudvärk	20,0	0,4
	dysgeusi ^h	56,5	0
Ögon			
Mycket vanliga	synstörningar ⁱ	14,2	0,5
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			
Mycket vanliga	dyspné	31,3	6,7
	hosta	18,9	0,2
Vanliga	pneumonit ^j	3,2	0,9
	vätskeutgjutning i lungsäcken	7,1	2,3
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	illamående	20,7	1,2
	kräkning	14,5	1,1
	förstoppning	39,3	0,2
	diarré	15,0	0,9
Vanliga	buksmärta	7,3	0,5
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga	muskelsvaghet	21,6	1,9
	smärta i extremiteter	11,9	0,4
	artralgi	15,2	0,4
	myalgi	12,2	0,5
	ryggsmärta	10,1	0,5
Vanliga	skelettfrakturer ^k	3,5	0,5
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	feber	12,7	0,7
	trötthet	24,8	1,2
	minskad aptit	11,3	0,4
	perifert ödem	11,7	0

		% Alla grader	% ≥ Grad 3
Undersökningar och provtagningar			
Mycket vanliga	förhöjt kreatininfosfokinas i blodet	17,5	3,4
	viktökning	14,7	3,2
	förhöjt alaninaminotransferas	22,1	1,9
	förhöjt aspartataminotransferas	20,9	2,7
Vanliga	minskat antal lymfocyter	4,6	1,6
	minskat antal leukocyter	9,0	0,9
	minskat antal neutrofiler	8,0	2,1
	förhöjt gammaglutamyltransferas	6,7	1,2
	förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	8,3	1,1
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Vanliga	fall	4,6	0,5

^a Hyperurikemi (hyperurikemi, förhöjd halt urinsyra i blodet).

^b Yrsel (yrsel, vertigo, postural yrsel, yrsel vid ansträngning, lägesberoende yrsel).

^c Ataxi (ataxi, gångrubbning, balansrubbning, cerebellär ataxi, onormal koordination, nystagmus).

^d Kognitiva störningar (försämrat minne, uppmärksamhetsstörning, kognitiv störning, förvirringstillstånd, delirium, amnesi, uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet, afasi, förändrat medvetandetillstånd, sänkt medvetandenivå, bradyfreni, vanföreställningar, dysgrafi, hallucinationer, intellektuell funktionsnedsättning, psykisk störning, förändringar i mental status, neurologisk dekomensation).

^e Parestesi (parestesi, hypoestesi, dysestesi, brännande känsla, anestesi, formikation).

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

^g Sömnstörningar (somnia, insomni, hypersomni, sömnapné syndrom, sömnstörning, onormala drömmar, narkolepsi, obstruktiv sömnapné syndrom, snarkning).

^h Dysgeusi (dysgeusi, smakstörning, ageusi, sensorisk störning, allodyni, hypogeusi, sensorisk förlust).

ⁱ Synstörningar (dömsyn, synnedsättning, torra ögon, fotofobi, synfältsdefekt, konjunktivit, diplopi, ögonsmärta, periorbitalt ödem, astenopi, katarakt, ögonhematom, ljuskänslighetsreaktion, minskad synskärpa, glaskroppsgrumlingar, blefarospasm, nukleär katarakt, färgblindhet, ögoninfektion, ögonödem, ögonsvullnad, ögonlocksstörning, ögonlocksskada, ögonlocksklåda, glaukom, iridocyklit, myopi, nattblindhet, oftalmisk herpes zoster, orbitalt ödem).

^j Pneumonit (pneumonit, interstitiell lungsjukdom).

^k Skelettfrakturer (fotfraktur, revbensfraktur, patologisk fraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, femurfraktur, fibulafraktur, spinal kompressionsfraktur, sternumfraktur, fraktur i övre extremitet).

Tabell 4: Biverkningar som förekom hos pediatrika patienter ≤ 18 år som behandlats med AUGTYRO i CARE-studien*

		% Alla grader	% ≥ Grad 3
Infektioner och infestationer			
Vanliga	lunginflammation	5,3	2,6
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	anemi	50,0	15,8
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	ökad aptit	13,2	0
	hyperkalemi	10,5	0
	hyperurikemi ^a	15,8	0

		% Alla grader	% ≥ Grad 3
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	yrsel	21,1	0
	ataxi ^b	15,8	0
	kognitiva störningar ^c	10,5	0
	parestesi	13,2	0
	sömnstörningar ^d	18,4	2,6
	huvudvärk	31,6	0
	dysgeusi ^e	26,3	0
Vanliga	perifer sensorisk neuropati ^f	5,3	0
Ögon			
Mycket vanliga	synstörningar ^g	10,5	0
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			
Mycket vanliga	dyspné	15,8	2,6
	hosta	26,3	0
Vanliga	vätskeutgjutning i lungsäcken	5,3	2,6
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	illamående	28,9	0
	kräkning	21,1	0
	förstoppning	39,5	2,6
	diarré	18,4	5,3
	buksmärta	15,8	2,6
Vanliga	oral parestesi	7,9	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga	skelettfrakturer ^h	18,4	5,3
	artralgi	10,5	0
Vanliga	myalgi	7,9	0
	muskelsvaghet	7,9	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	feber	26,3	0
	trötthet	36,8	2,6
Undersökningar och provtagningar			
Mycket vanliga	förhöjt kreatininfosfokinas i blodet	15,8	0
	viktökning	26,3	15,8
	minskat antal lymfocyter	18,4	0
	minskat antal leukocyter	23,7	0
	minskat antal neutrofiler	21,1	2,6
	förhöjt aspartataminotransferas	23,7	2,6
	förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	13,2	0
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Vanliga	fall	7,9	0

^a Hyperurikemi (hyperurikemi, förhöjd halt urinsyra i blodet).

^b Ataxi (gånggrubbing, ataxi).

^c Kognitiva störningar (afasi, förvirringstillstånd, försämrat minne, ADHD, nedsatt medvetandenivå).

^d Sömnstörningar (somnia, insomnia, obstruktiv sömnapné).

^e Dysgeusi (dysgeusi, allodyn).

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

^g Synstörningar (därsyn, ögonsmärta, homonym hemianopsi, fotofobi, synnedsättning).

^h Skelettfrakturer (ankelfraktur, fotfraktur, stressfraktur, fibulafraktur, fraktur, tibiafraktur).

* Frekvenserna inkluderar data från två vuxna patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Yrsel

Av de 565 vuxna patienter som fick minst en dos AUGTYRO i TRIDENT-1 rapporterades yrsel (inklusive yrsel, vertigo, postural yrsel, yrsel vid ansträngning, lägesberoende yrsel) hos 65,5 % (370/565) av patienterna. Yrsel av grad 3 rapporterades hos 3,2 % (18/565) av patienterna.

Mediantiden till debut var 7 dagar (intervall: 1 dag till 2,1 år). Biverkningarna upphörde hos 187 patienter (50,5 %) efter en mediantid på 40,0 veckor (intervall: 0,1 veckor till 323,6+ veckor). Dosreduktion krävdes hos 11,5 % (65/565) av patienterna och för 10,3 % (58/565) krävdes behandlingsavbrott av AUGTYRO på grund av yrsel.

Ataxi

Ataxi (inklusive ataxi, gångrubbningar, balansrubbningar, cerebellär ataxi och onormal koordination) rapporterades hos 29,0 % (164/565) av patienterna. Ataxi av grad 3 rapporterades hos 0,5 % (3/565) av patienterna. Mediantiden till debut var 17 dagar (intervall: 1 dag till 3,1 år). Biverkningarna upphörde hos 85 patienter (51,8 %) efter en mediantid på 28,4 veckor (intervall: 0,4+ veckor till 257,6+ veckor). Dosreduktion krävdes hos 7,6 % (43/565) av patienterna, för 5,0 % (28/565) krävdes behandlingsavbrott och 0,2 % (1/565) avbröt behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av ataxi.

Kognitiva störningar

Kognitiva störningar rapporterades hos 22,3 % (126/565) av patienterna. Kognitiva störningar innefattade försämrat minne (12,2 %), uppmärksamhetsstörning (10,3 %), kognitiv störning (6,2 %), förvirringstillstånd (2,1 %), delirium (1,2 %), amnesi (0,9 %), uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet, afasi (0,7 % vardera), sänkt medvetandenivå (0,5 %), förändrat medvetandetillstånd, neurologisk dekomensation (0,4 % vardera), bradyfreni, vanföreställningar, dysgrafi, hallucinationer, intellektuell funktionsnedsättning, psykisk störning och förändringar i mental status (0,2 % vardera). Kognitiva störningar av grad 3 rapporterades hos 1,2 % (7/565) av patienterna. Mediantiden till debut av kognitiva störningar var 37 dagar (intervall: 1 dag till 2,1 år). Biverkningarna upphörde hos 56 patienter (44,4 %) efter en mediantid på 69,3 veckor (intervall: 0,1 veckor till 235,7+ veckor). Dosreduktion krävdes hos 1,9 % (11/565) av patienterna, för 1,6 % (9/565) krävdes behandlingsavbrott och 0,9 % (5/565) av patienterna avbröt behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av kognitiva biverkningar.

Incidensen av rapporterade CNS-biverkningar var liknande hos patienter med respektive utan CNS-metastaser.

Skelettfrakturer

Skelettfrakturer (inklusive fotfraktur, revbensfraktur, patologisk fraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, femurfraktur, fibulafraktur, spinal kompressionsfraktur, sternumfraktur, fraktur i övre extremitet) rapporterades hos 3,5 % (20/565) av patienterna. Skelettfrakturer av grad 3 rapporterades hos 0,4 % (2/565) av patienterna. Mediantiden till debut var 5,6 månader (intervall: 10 dagar till 2,5 år). Biverkningarna upphörde hos 10 patienter (50,0 %) efter en mediantid på 40 veckor (intervall: 0,1 veckor till 220,9+ veckor). Behandlingsavbrott krävdes hos 0,7 % (4/565) av patienterna. Utsättning av AUGTYRO krävdes hos 0,2 % (1/565) av patienterna på grund av skelettfrakturer.

Skelettfrakturer (inklusive ankelfraktur, fotfraktur, fraktur, stressfraktur, tibiafraktur och fibulafraktur) rapporterades hos 18,4 % (7/38) av de pediatrika patienterna. Skelettfrakturer av grad 3 rapporterades hos 5,3 % (2/38) av de pediatrika patienterna. Mediantiden till debut var 4,2 månader (intervall: 25 dagar till 16,9 månader). Biverkningarna upphörde hos 57,1 % (4/7) av patienterna efter en tid på 10 dagar till 6,7 månader. Behandlingsavbrott krävdes hos 10,5 % (4/38) av patienterna. Utsättning av AUGTYRO krävdes hos 2,6 % (1/38) av de pediatrika patienterna på grund av skelettfrakturer.

ILD/pneumonit

Av de 565 patienter som behandlades med AUGTYRO rapporterades ILD/pneumonit hos 3,2 % (18/565) av patienterna. ILD/pneumonit av grad 3 rapporterades hos 0,9 % (5/565) av patienterna.

Mediantiden till debut var 56 dagar (18 dagar till 11,7 månader). Biverkningarna upphörde hos 12 patienter (66,7 %) efter en mediantid på 7,4 veckor (intervall: 0,6 veckor till 67,7 veckor). Behandlingsavbrott krävdes hos 1,4 % (8/565) av patienterna, för 0,5 % (3/565) av patienterna krävdes dosreduktion och 0,9 % (5/565) av patienterna avbröt behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av ILD/pneumonit.

Dyspné

Av de 565 patienter som behandlades med AUGTYRO förekom dyspné hos 31,3 % (177/565) av patienterna, med grad 3 hos 5,1 % (29/565). Mediantiden till debut av dyspné var 43 dagar (intervall: 1 dag till 2,1 år). Biverkningarna upphörde hos 75 patienter (42,4 %) efter en mediantid på 35,6 veckor (intervall: 0,1 veckor till 269,1+ veckor). Dosreduktion krävdes hos 1,6 % (9/565) av patienterna, för 6,5 % (37/565) krävdes behandlingsavbrott och 1,1 % (6/565) av patienterna var tvungna att avbryta behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av dyspné.

Levertoxicitet

Av de 565 patienter som behandlades med AUGTYRO förekom förhöjt alanintransaminas (ALAT) hos 22,1 % (125/565) av patienterna och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) hos 20,9 % (118/565), inklusive förhöjt ALAT av grad 3 hos 1,8 % (10/565) och förhöjt ASAT av grad 3 hos 2,5 % (14/565). Mediantiden till debut var 19 dagar (intervall: 1 dag till 2,9 år). Biverkningarna upphörde hos 120 patienter (78,9 %) efter en mediantid på 5 veckor (intervall: 0,7+ veckor till 92,0+ veckor). Behandlingsavbrott krävdes hos 3 % (17/565) av patienterna och för 1,2 % (7/565) av patienterna krävdes dosreduktion.

Synstörning

Av de 565 patienter som fick AUGTYRO förekom synförändringar hos 14,2 % (80/565) av patienterna, inklusive synstörningar av grad 3 hos 0,5 % (3/565). Synstörningar innefattade dimsyn (4,1 %), synnedsättning (2,3 %) och torra ögon (1,6 %). Biverkningarna upphörde hos 34 patienter (42,5 %) efter en mediantid på 0,1 veckor till 226,9+ veckor. Behandlingsavbrott krävdes hos 1,2 % (7/565) av patienterna, för 0,2 % (1/565) av patienterna krävdes dosreduktion och 0,2 % (1/565) av patienterna avbröt behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av synstörningar.

Muskelsvaghet

AUGTYRO kan orsaka muskelsvaghet med eller utan förhöjt kreatinfosfokinas (CPK). Av de 565 patienter som behandlades med AUGTYRO förekom muskelsvaghet hos 21,6 % (122/565) av patienterna, med grad 3 hos 1,9 % (11/565). Mediantiden till debut av muskelsvaghet var 39 dagar (intervall: 1 dag till 3,4 år). Biverkningarna upphörde hos 49 patienter (40,2 %) efter en mediantid på 86,6 veckor (intervall: 0,3 veckor till 236,6+ veckor). Behandlingsavbrott krävdes hos 5,5 % (31/565) av patienterna, för 4,8 % (27/565) av patienterna krävdes dosreduktion och 0,9 % (5/565) av patienterna avbröt behandlingen med AUGTYRO permanent på grund av muskelsvaghet.

Pediatrik population

Säkerheten för AUGTYRO utvärderades hos 38 pediatrika patienter (inklusive 22 pediatrika patienter < 12 år, 14 pediatrika patienter 12–17 år och 2 patienter ≥ 18 år) med framskridna eller metastaserade tumörer med *ALK*-, *ROS1*- eller *NTRK1-3*-genfusioner i CARE-studien (en öppen, enarmad multicenterstudie i fas I/II, med flera kohorter). Av de 14 patienterna mellan 12 och 17 år var 7 patienter *NTRK*-positiva.

Biverkningarna som observerades hos de pediatrika patienterna var jämförbara avseende frekvens och intensitet med dem som observerades hos vuxna, förutom skelettfrakturer som observerades med en högre frekvens hos pediatrika patienter (18,4 %) jämfört med vuxna (3,5 %). Inga skillnader i spektrumet av biverkningar som rapporterades hos vuxna respektive i den pediatrika populationen kunde konstateras och inga nya eller oväntade biverkningar observerades. Biverkningar som rapporterades i den vuxna populationen sågs även hos barn och ungdomar. De vanligaste biverkningarna hos pediatrika patienter var förstoppning, trötthet och huvudvärk. De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 hos pediatrika patienter var viktökning, diarré och skelettfrakturer.

Äldre

Av de 565 patienter som fick AUGTYRO var 25 % 65 år eller äldre och 6 % var 75 år eller äldre. Frekvensen av biverkningar var generellt likartad för patienter < 65 år och patienter ≥ 65 år. Frekvensen av allvarliga biverkningar var högre hos patienter i åldern 65–75 år (48 %) och ≥ 75 år (63 %) jämfört med patienter i åldern 18–65 år (37 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna hos patienter ≥ 65 år var lunginflammation, dyspné och vätskeutjutning i lungsäcken. Frekvensen av utsättning var högre hos patienter i åldern 65–75 år (16 %) och ≥ 75 år (23 %) jämfört med patienter i åldern 18–65 år (9 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med AUGTYRO. Symtom på överdosering är inte fastställda. I händelse av överdosering ska läkare följa allmänna stödåtgärder och behandla symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX28

Verkningsmekanism

Repotrektinib är en hämmare av proto-onkogen tyrosin-proteinkinas *ROS1* tropomyosinreceptortyrosinkinaserna (TRK) TRKA, TRKB, TRKC och anaplastiskt lymfomkinas (ALK) med IC₅₀-värden på 0,05 till 1,04 nM.

Fusionsproteiner som innefattar *ROS1*- eller TRK-domäner kan driva tumörframkallande potential genom hyperaktivering av signalvägar nedströms vilket leder till obegränsad cellproliferation. Repotrektinib har visat *in vitro*- och *in vivo*-hämmning av cellinjer som uttrycker målfusionsonkogenerna *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC och motsvarande mutationer (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Repotrektinib binder innanför gränsen för den ATP-bindande fickan och undviker sterisk interferens från både solvent front- och gatekeeper-mutationer.

Hjärtelektrofysiologi

Analys av EKG-data från 334 patienter i TRIDENT-1 fas 2-studien som fick rekommenderade dos av AUGTYRO (okänd måltidsstatus) visade att den övre gränsen för 90 % konfidensintervallet (KI) för den genomsnittliga QTcF-förändringen jämfört med utgångsvärdet (ΔQTcF) översteg 10 millisekunder (ms) vid några tidpunktsestimater, men förblev < 20 ms.

Patienter med ökad risk för QTc-förlängning inkluderades inte i TRIDENT-1.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av repotrektinib utvärderades hos vuxna patienter med solida tumörer med *ROS1*- eller *NTRK1*-3-rearrangemang i en enarmad, öppen, klinisk, multicenterstudie i fas I/II med flera kohorter (TRIDENT-1). Patienterna fick olika doser och doseringsregimer av repotrektinib (156 [91 %] fick

repotrektinib 160 mg oralt en gång dagligen under de första 14 dagarna av behandlingen, följt av 160 mg oralt två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet).

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) enligt bedömning av blindad oberoende central granskning (BICR) enligt kriterierna för responsutvärdering i solida tumörer (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1. De sekundära effektmått var responsduration (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av BICR enligt RECIST v1.1 och total överlevnad (OS). Intrakraniell respons enligt modifierad RECIST v1.1 bedömdes av BICR.

Tumörbedömningar med avbildning utfördes minst var 8:e vecka.

ROS1-positiv NSCLC

Effekten av repotrektinib utvärderades i en undergrupp av vuxna patienter med lokalt framskriden eller metastaserad *ROS1*-positiv NSCLC, poolad från fas I/II av TRIDENT-1. Patienterna skulle ha ECOG-funktionsstatus ≤ 1 , mätbar sjukdom enligt RECIST v 1.1 och ≥ 8 månaders uppföljning från första dosen. Identifiering av *ROS1*-fusioner i tumörprover bestämdes prospektivt i lokala laboratorier med hjälp av tester med nästa generations sekvensering (NGS), polymeraskedjereaktion (PCR) eller fluorescerande in situ-hybridisering (FISH). För alla *ROS1*-positiva tumörer enligt lokal FISH-testning krävdes bekräftelse av centrallaboratorium med hjälp av ett analytiskt validerat NGS-test. *ROS1*-fusioner identifierades med NGS hos 57 %, med FISH hos 22 % och med PCR hos 21 % av patienterna. Alla patienter bedömdes för CNS-lesioner vid utgångsläget.

Av de 121 patienter som inte tidigare behandlats med *ROS1*-hämmare var medianåldern 57 år (intervall: 28–93 år), 23 % var 65 år eller äldre och 5 % var 75 år eller äldre. Majoriteten var kvinnor (56 %), asiatiska (60 %) eller vita (30 %) och hade aldrig rökt (63 %). Utgångsvärdet för ECOG-funktionsstatus var 0 (38 %) och 1 (62 %). Vid utgångsläget hade 92 % av patienterna metastaserad sjukdom, 25 % av patienterna hade CNS-metastaser enligt bedömning av BICR, 97 % av patienterna hade adenokarcinom och 26 % av patienterna hade tidigare fått platinabaserad kemoterapi för lokalt framskriden eller metastaserad sjukdom.

Av de 107 patienter som tidigare hade fått 1 *ROS1*-TKI (krizotinib 77 %, entrectinib 21 % och ceritinib 3 %) utan tidigare platinabaserad kemoterapi var medianåldern 57 år (intervall: 33–81 år), 29 % var 65 år eller äldre och 8 % var 75 år eller äldre. Majoriteten var kvinnor (74 %), asiatiska (42 %) eller vita (49 %), hade aldrig rökt (68 %) och hade ECOG-funktionsstatus på 0 (34 %) respektive 1 (66 %) vid utgångsläget. Vid utgångsläget hade 98 % av patienterna metastaserad sjukdom, 40 % hade CNS-metastaser enligt bedömning av BICR och 96 % hade adenokarcinom.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultat hos patienter med *ROS1*-positiv NSCLC enligt bedömning av BICR

Effektparametrar	Patienter som inte tidigare behandlats med <i>ROS1</i> -hämmare (N = 121)	Patienter som tidigare behandlats med <i>ROS1</i> -hämmare (N = 107)
Bekräftad total responsfrekvens, % (95 % KI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Komplett responsfrekvens N (%)	15 (12)	8 (8)
Partiell responsfrekvens N (%)	78 (65)	44 (41)
Medianvärde för responsduration (mDOR) i månader (95 % KI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Intervall (månader)	1,4+ till 49,7+	1,8+ till 31,4
12 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)

Effektparametrar	Patienter som inte tidigare behandlats med <i>ROS1</i> -hämmare (N = 121)	Patienter som tidigare behandlats med <i>ROS1</i> -hämmare (N = 107)
24 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Riktmärken för DOR är enligt K-M-uppskattningar.

Minsta uppföljningstid var 7 månader.

+ betecknar pågående respons.

NE: ej uppskattat

Mediantiden till respons var 1,84 månader (intervall: 1,5; 7,4) för patienter som inte tidigare behandlats med TKI och 1,84 månader (intervall: 1,6; 22,1) för patienter som tidigare behandlats med TKI.

Av de 121 patienter som inte tidigare behandlats med TKI hade 14 mätbara CNS-metastaser vid utgångsläget enligt bedömning av BICR (4 patienter hade CNS-intervention inom 60 dagar efter den första dosen av studiebehandlingen), och intrakraniell respons observerades hos 12 patienter (3 kompletta responser och 9 partiella responser), med en intrakraniell ORR på 86 % (95 % KI: 57; 98). Av de 107 patienter som tidigare behandlats med TKI som inte tidigare fått platinabaserad kemoterapi hade 23 mätbara CNS-metastaser vid utgångsläget enligt bedömning av BICR (7 patienter hade CNS-intervention inom 60 dagar efter den första dosen av studiebehandlingen), och intrakraniell respons observerades hos 10 patienter (2 kompletta responser och 8 partiella responser), med en intrakraniell ORR på 44 % (95 % KI: 23; 66).

Hos 35 patienter som tidigare behandlats med ROS1-TKI med solvent front-mutation var ORR 51,4 % (95 % KI: 34,0; 68,6).

NTRK-genfusionspositiva solida tumörer

Effekten av repotrektnib utvärderades i en population av patienter (inte lämpade för operation, strålning eller multimodal behandling) med lokalt framskridna eller metastaserade *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer, poolade från fas I/II. Patienterna skulle ha ECOG-funktionsstatus ≤ 1 och mätbar sjukdom enligt RECIST v 1.1 samt ≥ 8 månaders uppföljning från första dosen. Identifiering av *NTRK*-genfusioner i tumörprover bestämdes prospektivt i lokala laboratorier med NGS-, PCR- eller FISH-tester. För alla *NTRK* 1-3-genfusionspositiva tumörer enligt lokal FISH-testning krävdes bekräftelse av centrallaboratorium med hjälp av ett analytiskt validerat NGS-test. *NTRK*-fusioner identifierades med NGS hos 96 %, med FISH hos 2,5 % och med PCR hos 1,7 % av patienterna. Alla patienter bedömdes för CNS-lesioner vid utgångsläget.

Av de 51 patienter som inte tidigare behandlats med TKI i fas I/II var medianåldern 61 år (intervall: 25–84 år), 41 % var 65 år eller äldre och 12 % 75 år eller äldre. Majoriteten var kvinnor (53 %), och asiatiska (51 %) eller vita (25 %). Utgångsvärdet för ECOG-funktionsstatus var 0 (45 %) och 1 (55 %). Vid utgångsläget hade 96 % av patienterna metastaserad sjukdom och 20 % av patienterna hade CNS-metastaser enligt BICR. De vanligaste tumörerna var NSCLC (53 %), sköldkörtelcancer (12 %), spottkörtelcancer (10 %) och mjukdelssarkom (6 %).

Av de 69 patienter som tidigare behandlats med TKI i fas I/II hade 17 % av patienterna fått två tidigare TKI-behandlingar, 52 % av patienterna hade fått larotrektnib och 46 % entrektnib. Medianåldern var 56 år (intervall: 18–81 år); 36 % var 65 år eller äldre och 7 % var 75 år eller äldre. Patienterna var kvinnor (48 %), asiatiska (30 %) och vita (58 %). Utgångsvärdet för ECOG-funktionsstatus var 0 (39 %) och 1 (61 %). Vid utgångsläget hade 91 % av patienterna metastaserad sjukdom och 23 % av patienterna hade CNS-metastaser enligt BICR. De vanligaste tumörerna var NSCLC (25 %), spottkörtelcancer (17 %), mjukdelssarkom (15 %) och sköldkörtelcancer (10 %).

ORR och DOR bedömdes av BICR och enligt RECIST v1.1. Intrakraniell respons enligt modifierad RECIST v1.1 bedömdes av BICR. Tumörbedömningar med avbildning utfördes minst var 8:e vecka. De primära effektpopulationerna inkluderade 51 patienter som inte tidigare behandlats med TKI-

hämmare och 69 patienter som tidigare hade fått en TKI-hämmare. Effektnesultat med en minsta uppföljningstid på 8 månader sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6: Total effekt hos vuxna med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer enligt BICR

Effektparametrar	Patienter som inte tidigare behandlats med TKI (n = 51)	Patienter som tidigare behandlats med TKI (n = 69)
Bekräftad total responsfrekvens, % (95 % KI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Komplett respons, N (%)	8 (16)	2 (3)
Partiell respons, N (%)	22 (43)	31 (45)
Medianvärde för responsduration i månader (95 % KI)	Ej uppskattningsbar (not estimable, NE) (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Intervall (månader)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12 månaders varaktig respons, % (95 % KI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95 % KI är baserat på Kaplan-Meier-metoden med Greenwood-variansuppskattning.

Riktmärken för DOR är enligt K-M-uppskattningar.

Minsta uppföljningstid var 8 månader.

+ betecknar pågående respons.

NE: ej uppskattat

Mediantiden till respons var 1,8 månader (intervall: 1,6; 7,3) för patienter som inte tidigare behandlats med TKI och 1,9 månader (intervall: 1,7; 3,7) för patienter som tidigare behandlats med TKI.

Hos 30 tidigare *NTRK*-TKI-behandlade patienter med solvent front-mutation vid utgångsläget var ORR 53 % (95 % KI: 34,3; 71,7).

ORR och DOR per tumörtyp hos vuxna patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer visas i tabell 7 nedan.

Tabell 7: Effektnesultat hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer som inte tidigare behandlats med TKI

Tumörtyp	Patienter (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Intervall (månader)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Sköldkörtelcancer	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Spottkörtelcancer	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Mjukdelssarkom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Annan*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Kolorektalcancer	2	CR, SD	NA	7,5+
Bröstcancer	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastom	1	SD	NA	NA
Kolangiocarcinom	1	PD	NA	NA
Perifer nervskidetumör	1	PR	NA	23,0+

* Innefattar matstrupscancer, prostatacancer samt huvud- och halscancer.

PD: progressiv sjukdom; PR: partiell respons; SD: stabil sjukdom; NA: ej tillämpligt.

+ betecknar pågående respons.

Tabell 8: Effektnätresultat hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer som tidigare behandlats med TKI

Tumörtyper	Patienter (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Intervall (månader)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Spottkörtelcancer	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Mjukdelssarkom	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Sköldkörtelcancer	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Annan*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektalcancer	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrin tumör	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Pankreascancer	3	PD, PD, SD	NA	NA
Kolangiocarcinom	2	PD, PD	NA	1,8
Perifer nervskidetumör	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Bröstcancer	1	PR	NA	15,6+

* Innefattar gallblåsecancer, livmoderhalscancer, gastrointestinal stromatumör, mukoeptidermoid cancer och okänd primär cancer.

PD: progressiv sjukdom; PR: partiell respons; SD: stabil sjukdom; NA: ej tillämpligt.

+ betecknar pågående respons.

Eftersom *NTRK*-genfusionspositiva cancerformer är sällsynta, studerades patienter med olika tumörtyper och hos ett begränsat antal patienter för vissa tumörtyper, vilket leder till osäkerhet i uppskattningen av ORR per tumörtyper. ORR för den totala populationen kanske inte återspeglar den förväntade responsen för en specifik tumörtyper.

AUGTYRO utvärderades hos pediatrika patienter med lokalt framskridna eller metastaserade tumörer med *NTRK*-förändring i CARE-studien (en öppen, enarmad multicenterstudie i fas I/II med flera kohorter). Effekten utvärderades hos patienter som fick AUGTYRO peroralt; antingen 160 mg en gång dagligen, eller 160 mg en gång dagligen i 14 dagar följt av 160 mg två gånger dagligen, eller motsvarande vuxendos tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade.

Patienterna skulle ha Lansky-poäng (< 16 år) eller Karnofsky-poäng (≥ 16 år) på minst 50 och mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 eller RANO-kriterierna (Response Assessment in Neuro-Oncology). Patienter med en primär CNS-tumör eller CNS-metastaser skulle vara neurologiskt stabila och ha en stabil eller minskande dos av steroider i minst 14 dagar före inklusion.

Identifiering av *NTRK1-3*-genfusioner i tumörprover bestämdes prospektivt i lokala laboratorier med NGS-, PCR- eller FISH-tester. För alla *NTRK*-genfusionspositiva tumörer enligt lokal FISH-testning krävs retrospektiv bekräftelse av centrallaboratorium med hjälp av ett analytiskt validerat NGS-test.

Primärt effektmått var total responsfrekvens (ORR) enligt bedömning av BICR enligt RECIST v1.1 eller RANO och sekundära effektmått var responsduration (DOR) och progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av BICR enligt RECIST v1.1 eller RANO samt totalöverlevnad (OS). Tumörbedömningar med avbildning utfördes minst var 8:e vecka.

Tretton *NTRK*-positiva pediatrika patienter (åldersintervall: 1–15 år; 5 var 12–17 år) hade mätbar sjukdom vid utgångsläget enligt BICR och minst en bildundersökning efter utgångsläget utvärderades i CARE-studien. Av dessa hade 5 patienter inte tidigare behandlats med *NTRK*-TKI (3 CNS-tumörer och 2 solida tumörer) och 8 hade tidigare fått *NTRK*-TKI-behandling (3 CNS-tumörer och 5 solida tumörer).

Av de 5 patienter som inte tidigare behandlats med TKI observerades 1 komplett respons och 2 partiella responser. För de 8 patienter som tidigare behandlats med TKI förekom 2 partiella responser.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för AUGTYRO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen under behandling med *NTRK*-genfusionspositiva lokalt framskridna eller metastaserade solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska (PK) parametrarna för repotrektnib har karakteriserats hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer, *ROS1*-positiv NSCLC och hos friska försökspersoner. Ökningarna av maximal koncentration ($C_{\max}$) och arean under kurvan över tid till oändlighet ($AUC_{0-\infty}$) för repotrektnib var ungefär dosproportionerliga (men mindre än linjära) med uppskattade lutningar på 0,78 respektive 0,70 för en engångsdos i intervallet 40 mg till 240 mg. PK vid steady-state var tidsberoende på grund av autoinduktion av CYP3A4. Den genomsnittliga koncentrationen vid steady-state (C_{avg}) vid en dosering på 160 mg två gånger dagligen liknar C_{avg} efter administrering av engångsdos på 160 mg.

Uppskattat geometriskt medelvärde (CV%) vid steady-state för $C_{\max}$ är 572 ng/ml (38,3 %), $C_{\min}$ är 158 ng/ml (57,7 %) och C_{avg} ($AUC_{0-12 \text{ h}}$ dividerat med dosintervallet) är 347 ng/ml (42,3 %) för repotrektnib 160 mg två gånger dagligen.

Absorption

Efter peroral administrering av stigande engångsdoser av repotrektnib från 40 mg till 240 mg uppvisade repotrektnib snabb absorption och $C_{\max}$ inföll cirka 2–3 timmar efter dosering på fastande mage. Det geometriska medelvärdet (CV%) av absolut biotillgänglighet för repotrektnib är 45,7 % (19,6 %).

En måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll (916 kalorier, 56 % fett) ökade $AUC_{0-\infty}$ med 56 % och $C_{\max}$ med 149 % för repotrektnib efter en peroral engångsdos på 160 mg (administrerat som 40 mg-kapslar). I en annan studie ökade en kaloririk måltid med hög fetthalt $AUC_{0-\infty}$ med 42 % och $C_{\max}$ med 110 % efter en peroral engångsdos på 160 mg (administrerad som 160 mg-kapslar). Liknande ökning ($AUC_{0-\infty}$ med 36 % och $C_{\max}$ med 124 %) observerades med en kalorifattig måltid med låg fetthalt.

Toppkoncentration av repotrektnib inträffade cirka 4 till 6 timmar efter en peroral engångsdos på 40 mg till 160 mg efter måltid (med hög fetthalt).

Distribution

Bindningen av repotrektnib till humant plasmaprotein var 95,4 % *in vitro*. Blod-till-plasma-förhållandet var 0,56 *in vitro*. Det geometriska medelvärdet (CV%) av skenbar distributionsvolym (V_z/F) var 432 l (55,9 %) hos cancerpatienter efter en peroral engångsdos på 160 mg repotrektnib.

Metabolism

Repotrektnib metaboliseras primärt av CYP3A4 som bildar hydroxylerade metaboliter följt av sekundär glukuronidering. Ingen metabolit översteg 10 % av den totala cirkulerande läkemedelsrelaterade radioaktiviteten.

Eliminering

Elimineringen av repotrektnib är tidsberoende på grund av autoinduktion av CYP3A4.

Det geometriska medelvärdet (CV%) av skenbart oralt clearance (CL/F) var 15,9 l/h (45,5 %) hos cancerpatienter efter en peroral dos på 160 mg av repotrektnib. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för den genomsnittliga engångsdosen (SD, single dose mean) till 68,6 timmar (29,6), och terminal $t_{1/2}$ vid steady-state uppskattades till 44,5 timmar (20,8) hos cancerpatienter.

Efter en peroral engångsdos på 160 mg av [^{14}C] repotrektnib, återfanns 4,84 % (0,56 % som oförändrad) av radioaktiviteten i urin och 88,8 % (50,6 % som oförändrad) i avföring.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I den populationsfarmakokinetiska analysen påverkade inte lätt nedsatt njurfunktion (eGFR-CKD-EPI på 60 till 90 ml/min, $n = 139$) eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR CKD EPI på 30 till 60 ml/min, $n = 27$) clearance av repotrektnib. Repotrektnib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

I den populationsfarmakokinetiska analysen påverkade inte lätt nedsatt leverfunktion (total bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ gånger ULN, eller AST $> \text{ULN}$, $n = 59$) clearance av repotrektnib. Farmakokinetiken för repotrektnib har inte fastställts hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,5$ till 3 gånger ULN) eller kraftigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 gånger ULN) nedsatt leverfunktion.

Effekter av ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön

I den populationsfarmakokinetiska analysen identifierades inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik för repotrektnib baserat på kön, ålder (18 år till 93 år), kroppsvikt (39,5 kg till 169 kg) eller etnicitet (asiatisk och vit) hos vuxna.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data var tillgängliga från pediatrika patienter från 12 års ålder ($n = 13$, 13 till 15 år, kroppsvikt 46,4 till 76,7 kg). Baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar har ungdomar från 12 års ålder liknande systemisk exponering som vuxna vid administrering av vuxendosen på 160 mg en gång dagligen i 14 dagar, följt av 160 mg två gånger dagligen.

In vitro-studier

CYP-enzym: Repotrektnib inducerar CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 och hämmar CYP3A4/5 (magtarmkanalen), CYP2C8 och CYP2C9.

Andra metaboliseringsvägar: Repotrektnib hämmar UGT1A1.

Transportsystem: Repotrektnib hämmar P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 och MATE2-K. Repotrektnib är ett substrat för P-gp och ett potentiellt substrat för MATE2-K och BCRP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier med repotrektinib har inte utförts.

Gentoxicitet

Repotrektinib var inte mutagent *in vitro* i analysen av bakteriell omvänd mutation (Ames).

Repotrektinib orsakade mikrokärnor *via* en aneugen mekanism i humana lymfoblastoida TK6-celler *in vitro* och i benmärg hos råttor *in vivo* vid doser på > 100 mg/kg nominell dos. Exponeringen för djur vid NOEL (no observed effect level) för aneugenicitet var cirka 3,4 gånger den för människa vid rekommenderad klinisk dos (baserat på AUC).

Reproduktionstoxicitet

I en preliminär studie av embryonal fosterutveckling på råttor observerades teratogena effekter och effekter på embryo och foster (yttre missbildning hos foster med felroterade bakben och minskad fostervikt) och maternella effekter (sårskorpor och skavsår och i hals- och bröstorgansregioner samt ökad kroppsvikt) hos dräktiga råttor vid exponering som var mindre än 2 gånger den för människa vid den rekommenderade kliniska dosen.

Särskilda fertilitetsstudier har inte utförts med repotrektinib. Inga effekter observerades på reproduktionsorgan hos hanar och honor i allmäntoxikologiska studier utförda på råttor och apor vid någon testad dosnivå, vilket motsvarade exponeringar hos råttor på upp till 2 gånger och 2,6 gånger hos hanar respektive honor samt exponering hos apor som var lägre än den för människa vid den rekommenderade kliniska dosen.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering

Efter upprepad daglig peroral administrering av repotrektinib i upp till 3 månader var de huvudsakliga observerade toxiciteterna hos råttor, vid exponeringsnivåer < 3 gånger den för människa, sårskorpor/sår, CNS-biverkningar (dvs. ataxi, tremor), minskade erytrocytparametrar och benmärgshypocellularitet.

De huvudsakliga toxiciteterna som observerades hos apor vid exponeringsmarginaler som understeg den kliniska exponeringen var kräkning, vattnig avföring, minimal subakut/kronisk inflammation och/eller minimal till mild slemkörtelhyperplasi i tjocktarmen och minskade erytrocytparametrar. Hudsåren ansågs vara sekundära till NTRK-hämning vilket ledde till känselförlust och kroppsskada.

Toxicitetsstudier på juvenila råttor

Totalt sett doserades och utvärderades juvenila råttor i upp till 58 dagar (med start vid postnatal dag [PND] 12 till och med PND 70) i toxicitetsstudier med upprepad dosering. CNS-relaterad dödlighet observerades vid PND 13 till PND 15 (ungefär ekvivalent med spädbarn) vid exponeringsnivåer $\geq 1,5$ gånger den för ungdomar. Minskade effekter på tillväxten (minskad kroppsvikt, födointag och lårbenslängd) observerades vid exponeringsnivåer $\geq 0,1$ gånger den för ungdomar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa
natriumlaurylsulfat
kroskarmellosnatrium
kolloidal vattenfri kiseldioxid
magnesiumstearat (endast för 160 mg hård kapsel)

Kapselhölje

gelatin
titandioxid (E171)
briljantblått (E133, endast för 160 mg hård kapsel)

Tryckfärg (40 mg hård kapsel)

shellack (E904)
indigotin/indigokarmin (E132)

Tryckfärg (160 mg hård kapsel)

shellack (E904)
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar

Burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med 2-delade barnsäkra, kontinuerligt gängade (CRCT) förslutningar av polypropen (PP).

En burk innehåller 60 hårda kapslar förpackade i en kartong.
En burk innehåller 120 hårda kapslar förpackade i en kartong.

En kartong innehåller en burk.

AUGTYRO 160 mg hårda kapslar

Genomskinligt blister av PVC/polyklortrifluoreten förslutet med aluminiumfolie.

Förpackningar om 20 eller 60 hårda kapslar, med 10 hårda kapslar i blisterkartor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Augtyro 40 mg hårda kapslar
EU/1/24/1883/001 (60 kapslar)
EU/1/24/1883/002 (120 kapslar)

Augtyro 160 mg hårda kapslar
EU/1/24/1883/003 (20 kapslar)
EU/1/24/1883/004 (60 kapslar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare bekräfta effekten av repotrektnib oberoende av histologi, effekt trots resistensmutationer och IC-svar hos vuxna ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in den slutliga kliniska studierapporten för den pågående fas 1/2-prövningen TRIDENT-1 (alla kohorter).	Q1 2029
För att ytterligare undersöka effekt och långsiktig säkerhet hos pediatrika patienter med solida tumörer som uttrycker en NTRK-genfusion ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av den slutliga säkerhets- och effektanalysen av den pågående CARE-studien (en öppen fas 1/2-studie av säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och antitumöraktivitet för repotrektnib hos barn och ungdomar med framskridna eller metastaserade maligniteter med ALK-, <i>ROS1</i> - eller <i>NTRK1</i> -3-förändringar).	Q4 2030

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR BURK****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar
repotrektinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 40 mg repotrektinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

hård kapsel

60 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

AUGTYRO 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURK****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar
repotrektinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 40 mg repotrektinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

hård kapsel

60 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

AUGTYRO 160 mg hårda kapslar
repotrektinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 160 mg repotrektinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

hård kapsel

20 hårda kapslar

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

AUGTYRO 160 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

AUGTYRO 160 mg kapslar
repotrektinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar AUGTYRO 160 mg hårda kapslar repotrectinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AUGTYRO är och vad det används för.
2. Vad du behöver veta innan du tar AUGTYRO.
3. Hur du tar AUGTYRO.
4. Eventuella biverkningar.
5. Hur AUGTYRO ska förvaras.
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar.

1. Vad AUGTYRO är och vad det används för

Vad AUGTYRO är

AUGTYRO är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen repotrectinib.

Vad AUGTYRO används för

AUGTYRO används för att behandla antingen:

- vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer och som orsakas av en förändring i *ROS1*-genen eller
- vuxna och barn från 12 års ålder med solida tumörer (cancer) i olika delar av kroppen som orsakas av en förändring i *NTRK*-genen.

ROS1-positiv icke-småcellig lungcancer

AUGTYRO används när:

- ett test har visat att cancercellerna har en förändring i en gen som kallas *ROS1* (se "Hur AUGTYRO fungerar" nedan) och
- canceren är framskriden – till exempel har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad).

NTRK-genfusionspositiv solid tumörcancer

AUGTYRO används när:

- ett test har visat att cancercellerna har en förändring i en gen som kallas *NTRK* och har spridit sig inom det drabbade organet eller till andra organ i kroppen eller om operation för att ta bort

cancern sannolikt kommer att leda till allvarliga komplikationer (se ”Hur AUGTYRO fungerar” nedan) och

- du tidigare har fått behandling med läkemedel som kallas *NTRK*-hämmare eller
- du inte har fått behandling med läkemedel som kallas *NTRK*-hämmare och andra behandlingar inte är lämpliga för dig.

Hur AUGTYRO fungerar

AUGTYRO fungerar genom att blockera verkan av proteiner som inte fungerar korrekt till följd av förändringar i *NTRK*- eller *ROS1*-gener som tillverkar dem. Dessa onormala proteiner kan få cancerceller att växa okontrollerat. Genom att blockera de onormala proteinerna kan AUGTYRO bromsa eller stoppa tillväxten av cancerceller och hjälpa till att krympa cancern.

2. Vad du behöver veta innan du tar AUGTYRO

Ta inte AUGTYRO

- om du är allergisk mot repotrektinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar AUGTYRO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar AUGTYRO om:

- du nyligen har upplevt yrsel, minnesförlust, förvirring, hallucinationer, förändringar i mental status, förlust av muskelkoordination, eller okoordinerad eller ostadig gång
- du någon gång har haft några andra lungproblem – tala genast med läkare om du har några nya eller förvärrade symtom, inklusive andnöd, hosta eller feber
- du tidigare har haft benbrott eller tillstånd som kan öka risken för benbrott
- du har leverbesvär.

Andra läkemedel och AUGTYRO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel för:

- förvärvat immunbristsyndrom (aids)/infektion med humant immunbristvirus (hiv) – såsom ritonavir, saquinavir, efavirenz
- svampinfektioner (antimykotika) – såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol
- att stoppa kramper eller anfall (antiepileptika) – såsom karbamazepin eller fenytoin
- tuberkulos – såsom rifampicin
- depression – såsom bupropion, fluvoxamin eller ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet – johannesört (*Hypericum perforatum*)
- cancer – såsom apalutamid, everolimus
- att dämpa kroppens immunförsvar eller förhindra att kroppen stöter bort ett organtransplantat – såsom sirolimus, takrolimus, ciklosporin, sulfasalazin
- inflammerade leder eller autoimmun ledsjukdom (reumatoid artrit) – metotrexat
- stark smärta – såsom alfentanil, fentanyl
- högt blodtryck – såsom verapamil, nifedipin, felodipin, valsartan
- att sänka kolesterol i blodet – såsom lovastatin, simvastatin, rosuvastatin
- att sänka blodsockernivåerna – såsom repaglinid, tolbutamid, metformin
- gastrisk reflux (halsbränna) – såsom cisaprid, omeprazol
- att förhindra bildning av blodproppar – såsom warfarin, dabigatranetexilat

- hjärtproblem – såsom digoxin, edoxaban
- allergier – såsom fexofenadin
- preventivmedel – om du använder p-piller måste du även använda en tillförlitlig barriärmetod (se Graviditet och amning).

AUGTYRO med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice och ät inte grapefrukt eller pomegranater under din behandling med AUGTYRO. Det kan öka mängden av läkemedlet i blodet till en skadlig nivå.

Graviditet och amning

Kvinnor och preventivmetoder

Du ska undvika att bli gravid medan du tar detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Om du kan bli gravid måste du använda mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 2 månader efter avslutad behandling.

Det är inte känt om AUGTYRO kan minska effekten av preventivmedel (p-piller eller hormonella preventivmedelsimplantat). Om du använder hormonella preventivmedel ska du dessutom använda en tillförlitlig icke-hormonell preventivmetod såsom en barriärmetod (t.ex. kondom) så att du inte blir gravid medan du tar AUGTYRO och i minst 2 månader efter avslutad behandling.

Tala med läkare om de rätta preventivmetoderna för dig och din partner.

Män och preventivmetoder

Din kvinnliga partner ska undvika att bli gravid medan du tar detta läkemedel eftersom det kan skada barnet. Om din kvinnliga partner kan bli gravid bör du använda kondom under behandlingen och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

Tala med läkare om de rätta preventivmetoderna för dig och din partner.

Graviditet

- Ta inte AUGTYRO om du är gravid. Det kan skada ditt barn.
- Om du är kvinna och kan bli gravid kommer läkaren se till att du får göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen med AUGTYRO.
- Om du blir gravid medan du tar läkemedlet eller under 2 månader efter att du tagit din sista dos ska du omedelbart tala med läkare.

Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel. Detta beror på att det inte är känt om AUGTYRO kan passera över i bröstmjölken och därmed kan skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

AUGTYRO kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. AUGTYRO kan få dig att:

- känna dig yr
- få försämrad balans eller koordination
- svimma (förlora medvetandet)
- känna dig trött
- få förändringar i din mentala status, känna dig förvirrad eller se saker som inte finns (hallucinationer)
- få dimsyn.

Om det händer ska du inte köra bil, cykla eller använda maskiner förrän dina symtom försvinner. Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du får köra bil, cykla eller använda maskiner.

AUGTYRO innehåller natrium

AUGTYRO innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar AUGTYRO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är 160 mg en gång dagligen under de första 14 dagarna, följt av 160 mg två gånger dagligen tills din läkare säger något annat.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare föreslå en lägre dos eller till och med avbryta behandlingen tillfälligt. För lägre doser kan du behöva ta en dos på 120 mg (tre 40 mg-kapslar) eller en dos på 80 mg (två 40 mg-kapslar).

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur du tar AUGTYRO

Ta AUGTYRO genom munnen, med eller utan mat. Svälj varje kapsel hel. Du får inte öppna, krossa, tugga eller lösa upp innehållet i kapslarna.

Om du har tagit för stor mängd av AUGTYRO

Om du har tagit för stor mängd AUGTYRO, tala med läkare eller uppsök genast sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta AUGTYRO

Om du har missat en dos eller kräkt efter att du tagit en dos, ta nästa dos enligt ordination. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta AUGTYRO

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare. Det är viktigt att ta AUGTYRO varje dag under så lång tid som läkaren forskrivit. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala med läkare direkt om du upptäcker något av följande efter att ha tagit AUGTYRO:

- du känner dig yr, förvirrad, har humörförändringar, hallucinationer (ser saker som inte finns) eller minnesproblem (kognitiva störningar), förlorar muskelkoordinationen, går okoordinerat eller ostadigt (ataxi)
- du har andnöd (dyspné), hosta, feber eller tillstånd som orsakar ärrbildning i lungorna
- du känner av ledvärk, skelettsmärta, deformiteter eller förändringar i din förmåga att röra dig, eftersom det kan vara ett tecken på frakturer.

Läkaren kan sänka dosen, stoppa behandlingen under en kort period eller avbryta behandlingen helt.

Övriga biverkningar

Vuxna

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- infektion i lungorna
- minskat antal friska röda blodkroppar som transporterar syre i kroppen (anemi)
- yrsel
- förlust av muskelkoordination, vara ostadig när man går (ataxi)
- stor förändring i tankemönster (kognitiva störningar)
- känsla av domning och stickningar (parestesi)
- inflammation (svullnad och rodnad) eller degeneration av de perifera nerverna (nerverna utanför hjärnan och ryggmärgen) som orsakar domningar, stickningar, sveda (perifer sensorisk neuropati)
- sömnstörningar
- huvudvärk
- smakförändring
- synstörningar såsom ljusblixtar, dimsyn, ljuskänslighet, grumlingar eller dubbelseende
- andnöd
- hosta
- behov av att kräkas (illamående)
- kräkning
- förstoppning
- diarré
- muskelsvaghet
- smärta i ben och/eller armar
- ledvärk (artralgi)
- muskelvärk (myalgi)
- ryggsmärta
- feber
- trötthetskänsla (trötthet)
- minskad aptit
- svullna fotleder, fötter och händer
- ökad nivå av enzym från muskler i blodet (kreatinfosfokinas)
- viktökning
- ökade mängder av leverenzymerna aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ökad blodnivå av enzym (urinsyra) (hyperurikemi)
- inflammation och tillstånd som orsakar ärrbildning i lungorna
- vätska runt lungorna
- buksmärta
- skelettfrakturer
- ökad mängd av leverenzymerna gamma-GT (gamma-glutamyltransferas) eller alkaliskt fosfatas i blodet
- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter
- minskat antal av vita blodkroppar
- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler
- ökad fallrisk.

Patienter 18 år eller yngre

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal friska röda blodkroppar som transporterar syre i kroppen (anemi)
- ökad aptit
- höga nivåer av kalium i blodet
- ökad blodnivå av enzym (urinsyra) (hyperurikemi)
- yrsel
- förlust av muskelkoordination, vara ostadig när man går (ataxi)
- stor förändring i tankemönster (kognitiva störningar)
- känsla av domning och stickningar (parestesi)
- sömnstörningar
- huvudvärk
- smakförändring
- synstörningar såsom ljusblixtar, dimsyn, ljuskänslighet, grumlingar eller dubbelseende
- andnöd
- hosta
- behov av att kräkas (illamående)
- kräkning
- förstoppning
- diarré
- buksmärta
- skelettfrakturer
- ledvärk (artralgi)
- feber
- trötthetskänsla (trötthet)
- ökad nivå av enzym från muskler i blodet (kreatinfosfokinas)
- viktökning
- minskat antal vita blodkroppar som kallas lymfocyter
- minskat antal av en typ av vita blodkroppar
- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas neutrofiler
- ökade mängder av leverenzymerna aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat i blodet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- infektion i lungorna
- inflammation (svullnad och rodnad) eller degeneration av de perifera nerverna (nerverna utanför hjärnan och ryggmärgen) som orsakar domningar, stickningar, sveda (perifer sensorisk neuropati)
- vätska runt lungorna
- känsla av domning och stickningar på läpparna, tungan eller hela munnen (oral parestesi), muskelsmärta (myalgi)
- muskelsvaghet
- ökad fallrisk.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AUGTYRO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken eller blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: varje kapsel innehåller 40 mg repotrektinib.

AUGTYRO 160 mg: varje kapsel innehåller 160 mg repotrektinib.

Övriga innehållsämnen är:

- *Kapsels innehåll*: mikrokristallin cellulosa, natriumlaurylsulfat, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat (endast 160 mg hårda kapslar) (se avsnitt 2).
- *Kapselhöljet*: gelatin, titandioxid (E171), briljantblått (E133, endast 160 mg hårda kapslar).
- Tryckfärg (40 mg hårda kapslar): shellack (E904) och indigotin/indigokarmin (E132).
- Tryckfärg (160 mg hårda kapslar): shellack och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AUGTYRO 40 mg hårda kapslar (kapslar) är ogenomskinliga och vita med ”REP 40” tryckt i blått.

AUGTYRO 160 mg hårda kapslar (kapslar) är ogenomskinliga och blåa med ”REP 160” tryckt i vitt.

AUGTYRO 40 mg tillhandahålls i kartonger innehållande en burk med antingen 60 eller 120 hårda kapslar.

AUGTYRO 160 mg tillhandahålls i blisterkartor som innehåller 10 hårda kapslar. En förpackning innehåller antingen 20 eller 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Tillverkare

Swords Laboratories Unlimited Company

T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.