

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUGTYRO 40 mg твърди капсули

AUGTYRO 160 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

AUGTYRO 40 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg репотректиниб (repotrectinib).

AUGTYRO 160 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 160 mg репотректиниб (repotrectinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда (капсула)

AUGTYRO 40 mg твърди капсули

Размер 0 (дължина 21,7 mm), твърда желатинова капсула с бяло непрозрачно тяло и капаче и надпис „REP 40“ със синьо мастило върху капачето.

AUGTYRO 160 mg твърди капсули

Размер 0 (дължина 21,7 mm), твърда желатинова капсула със синьо непрозрачно тяло и капаче, и надпис „REP 160“ с бяло мастило върху капачето.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AUGTYRO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с *ROS1*-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД).

AUGTYRO като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години с авансирани солидни тумори, експресиращи *NTRK* генна фузия, и

- които са получавали предшестваш NTRK инхибитор или
- не са получавали предшестваш NTRK инхибитор и възможностите за лечение, които не са насочени към NTRK, предоставят ограничена клинична полза или са изчерпани (вж. точки 4.4 и 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с AUGTYRO трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за ROS1

Подбирането на пациенти за лечение с репотректиниб въз основа на ROS1-положителния статус при НДРБД трябва да се оцени чрез използване на медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) със „СЕ“ маркировка със съответното предназначение. Ако IVD със „СЕ“ маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точки 4.1 и 5.1).

Изследване за NTRK

Подбирането на пациенти за лечение с репотректиниб въз основа на NTRK-положителния статус при солидни тумори трябва да се оцени с използване на IVD със „СЕ“ маркировка със съответното предназначение. Ако IVD със „СЕ“ маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точки 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

ROS1-положителен недребноклетъчен рак на белия дроб

Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни, последвана от 160 mg репотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Солидни тумори, положителни за NTRK генна фузия

Препоръчителната доза при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години е 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни, последвана от 160 mg репотректиниб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза или пациентът повърне по което и да е време след приема на дозата, следващите дози трябва да бъдат приети, както е предписано. Не трябва да се приемат две дози по едно и също време.

Промени на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните намаления на дозата при нежелани реакции са предоставени в таблица 1:

Таблица 1: Препоръчителни намаления на дозата при нежелани реакции

Предписана доза	Намаляване на дозата	
	Първа проява	Втора проява
160 mg веднъж дневно	120 mg веднъж дневно	80 mg веднъж дневно
160 mg два пъти дневно	120 mg два пъти дневно	80 mg два пъти дневно

Препоръчителните промени на дозата при конкретни нежелани реакции са предоставени в таблица 2 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата при конкретни нежелани реакции

Нежелани реакции	Тежест*	Промяна на дозата
Ефекти върху централната нервна система	Непоносими Степен 2	- Отлагане на приема до степен на тежест по-ниска или равна на степен 1 или до изходното ниво. - Възобновяване при същата или намалена доза според клиничната приложимост.
	Степен 3	- Отлагане на приема до степен на тежест по-ниска или равна на степен 1 или до изходното ниво. - Възобновяване при намалената доза.
	Степен 4	Трайно прекратяване.
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	Каквато и да е степен	- Отлагане на приема при подозрения за ИББ/пневмонит. - Трайно прекратяване при потвърдена ИББ/пневмонит.
Други клинично значими нежелани реакции	Непоносими Степен 2	- Отлагане на приема до степен на тежест по-ниска или равна на степен 1 или до изходното ниво. - Възобновяване при същата или намалена доза при отзвучаване в рамките на 4 седмици.
	Степен 3 или 4	- Отлагане на приема до отзвучаване или подобрение на нежеланата реакция до степен 1 или до изходното ниво. - Възобновяване при същата или намалена доза при отзвучаване в рамките на 4 седмици. - Трайно прекратяване, ако нежеланата реакция не озвучи в рамките на 4 седмици. - Трайно прекратяване при повтарящи се събития степен 4.

* Степента е определена според Общите терминологични критерии за нежелани събития на NCI (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) версия 4.0

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. AUGTYRO не е изследван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,0$ до $1,5$ пъти ГГН или AST $>$ ГГН) AUGTYRO не е изследван при пациенти с умерена (общ билирубин от $> 1,5$ до 3 пъти ГГН) или тежка (общ билирубин > 3 пъти ГГН) степен на чернодробно увреждане и AUGTYRO не трябва да се използва при пациенти с умерена/тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на AUGTYRO при педиатрични пациенти на възраст под 18 години с *ROS1*-положителен НДРБД не са установени.

Безопасността и ефикасността на AUGTYRO при педиатрични пациенти на възраст под 12 години с *NTRK*-положителни солидни тумори не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

AUGTYRO е за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели по едно и също време всеки ден. Капсулите не трябва да се отварят, разтрошават, дъвчат и съдържанието на капсулата не трябва да се разтваря.

AUGTYRO може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2), но не трябва да се приема с грейпфрут, сок от грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасност при различни видове тумори

Ползата от AUGTYRO е установена в проучвания с едно рамо, включващи възрастни пациенти (N = 88), чиито тумори са с *NTRK* генни фузии. Благоприятните ефекти на AUGTYRO са установени въз основа на честотата на общ отговор и продължителност на отговора при ограничен брой видове тумори. Ефектът може да е количествено различен в зависимост от вида на тумора, както и в зависимост от съпътстващите геномни промени (вж. точка 5.1).

Централна нервна система (ЦНС)

Съобщава се за широк спектър от нежелани реакции, свързани с ЦНС, при пациенти, получаващи AUGTYRO, включително замаяност, атаксия и когнитивни разстройства (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани за тези рискове при употребата на AUGTYRO, тъй като те може да оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако получат нежелани реакции, свързани с ЦНС (вж. точка 4.7). Лечението с AUGTYRO трябва да се отложи и след това да се възобнови при същата или намалена доза при подобрене или да се прекрати трайно въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават при поява на симптоми на ИББ/пневмонит, които може да включват задух, кашлица, хрипове, болка или стягане в гръдния кош и хемоптиза. Пациентите трябва да се проследяват за нови или влошаващи се белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит. Приемът на AUGTYRO трябва незабавно да се отложи при пациенти с подозрения за ИББ/пневмонит и да се прекрати окончателно, ако бъде потвърдено наличието на ИББ/пневмонит (вж. точка 4.2).

Костни фрактури

Съобщава се за костни фрактури при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с AUGTYRO в клинични проучвания. При възрастни и педиатрични пациенти някои фрактури възникват в условията на падане или друга травма в засегнатата област. При някои пациенти се съобщава за установени отклонения при рентгенови изследвания, които могат да бъдат показателни за туморно ангажиране. При възрастни и педиатрични пациенти повечето фрактури са на долните крайници (напр. фибула, тибия или ходилото). Трябва своевременно да се направи оценка на пациентите с признаци или симптоми на фрактури (напр. болка, промени в мобилността, деформация).

Хепатотоксичност

Съобщава се за лекарствено индуцирана хепатотоксичност при пациенти, лекувани с AUGTYRO (вж. точка 4.8). Изследванията на чернодробните функционални показатели, включително ALT, AST и билирубин, трябва да се проследяват според клиничните показания.

Чернодробно увреждане

AUGTYRO не е изследван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. AUGTYRO не трябва да се използва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане поради потенциалния риск от прекомерна експозиция и повишаване на риска от нежелани събития (вж. точки 4.2 и 5.2).

Контрацепция при жени и мъже

AUGTYRO може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременна жена (вж. точка 5.3).

Преди започване на лечение с AUGTYRO на жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност под медицинско наблюдение. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с AUGTYRO и за 2 месеца след последната доза.

AUGTYRO може да намали ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви, включително перорални контрацептиви (вж. точки 4.5 и 4.6).

Пациентите с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презервативи по време на лечението с AUGTYRO и за 4 месеца след последната доза (вж. точки 4.6 и 5.3).

Педиатрична популация

Не са налични данни за дългосрочната безопасност от използването на AUGTYRO при педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години.

Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение на AUGTYRO със силен или умерен инхибитор на CYP3A/P-гр повишава плазмените концентрации на репотректиниб (вж. точка 4.5), което може да повиши риска от нежелани реакции. Едновременното приложение на AUGTYRO със силен или умерен инхибитор на CYP3A/P-гр трябва да се избягва.

По време на лечението с AUGTYRO трябва да се избягва консумирането на грейпфрут и продукти, съдържащи грейпфрут.

Едновременното приложение на AUGTYRO със силен или умерен индуктор на CYP3A/P-гр понижава концентрациите на репотректиниб (вж. точка 4.5), което може да намали ефективността на AUGTYRO и трябва да се избягва.

Помощни вещества

AUGTYRO съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на *in vitro* данни репотректиниб е субстрат за CYP3A4 и P-гр.

Ефекти на други средства върху репотректиниб

Ефект на инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гр върху репотректиниб

Многократното едновременно перорално приложение на дози итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4 и P-гр) с единична доза 80 mg репотректиниб повишава AUC_{0-inf} на репотректиниб 5,9 пъти и C_{max} 1,7 пъти. Едновременното приложение на AUGTYRO със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 или P-гр (включително, но не само, ритонавир, саквинавир, кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, верапамил, нифедипин, фелодипин, флувоксамин, грейпфрут или севилски портокал) повишава плазмените концентрации на репотректиниб и поради това трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Ефект на индуктори на CYP3A4 и P-гр върху репотректиниб

Многократното едновременно перорално приложение на дози рифампицин (силен индуктор на CYP3A4 и P-гр) с единична доза 160 mg репотректиниб намалява AUC_{0-inf} на репотректиниб с 92% и C_{max} със 79%. Едновременното приложение на AUGTYRO със силни или умерени индуктори на CYP3A4 или P-гр (включително, но не само, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион – *Hypericum perforatum*, апалутамид, ритонавир) понижава плазмените концентрации на репотректиниб и поради това трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Ефекти на репотректиниб върху други средства

Ефект на репотректиниб върху субстрати на CYP3A4

Репотректиниб е умерен индуктор на CYP3A4. Едновременното приложение на 160 mg репотректиниб веднъж дневно за 14 дни, последвано от прием два пъти дневно за 7 дни, понижава AUC_{0-inf} с 69% и C_{max} с 48% на единична перорална доза мидазолам (субстрат на CYP3A4). Препоръчва се особено внимание, когато субстрати на CYP3A4 (включително, но не само, цизаприд, циклоспорин, фентанил, такролимус, алфентанил, сиролimus, еверолимус, ловастатин и симвастатин) се прилагат едновременно с репотректиниб поради риска от неуспех на лечението.

Ефект на репотректиниб върху субстрати на CYP2B6

In vitro проучванията сочат, че репотректиниб е индуктор на CYP2B6. Едновременното приложение на AUGTYRO с чувствителни субстрати на CYP2B6 (включително, но не само, бупропион, ефавиренц) може да понижи тяхната експозиция.

Ефекти на репотректиниб върху субстрати на PXR-регулirани ензими

In vitro проучванията сочат, че репотректиниб може да индуцира регулираните от прегнан X рецептора (PXR) ензими, които включват CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGT. *In vitro* данните също така сочат, че репотректиниб инхибира CYP2C8, CYP2C9 и UGT1A1. *In vivo* сумарният ефект на индукцията и инхибирането или клиничната му значимост не са известни. Съпътстващото приложение на AUGTYRO със субстрати на CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19 (включително, но не само, репаглинид, варфарин, толбутамид или омепразол) може да промени тяхната експозиция.

Ефект на репотректиниб върху други субстрати на транспортери

In vitro данните сочат, че репотректиниб инхибира P-гр, протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistant protein, BCRP), транспортиращия органични аниони полипептид

(*organic anion-transporting polypeptide*, OATP1B1), протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1) и MATE2-K. Съпътстващото приложение на AUGTYRO с чувствителни субстрати на P-gp (включително, но не само, дабигатран етексилат, дигоксин, едоксабан или фексофенадин), BCRP (включително, но не само, метотрексат, розувастатин, сулфасалазин), OATP1B1 (включително, но не само, валсартан, статини), MATE1 или MATE2-K (включително, но не само, метформин) може да повиши тяхната експозиция. Клиничната значимост не е известна.

Перорални контрацептиви

Репотректиниб е умерен индуктор на CYP3A4, което може да понижи експозицията на прогестин или естроген до степен, която може да намали ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви, включително перорални контрацептиви. Поради това на жените, които използват системно действащи хормонални контрацептиви, се препоръчва да използват бариерен метод (вж. точка 4.6).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Преди започване на лечение с AUGTYRO на пациентките с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност под медицинско наблюдение.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с AUGTYRO и поне 2 месеца след последната доза. AUGTYRO може да намали ефективността на системно действащи хормонални контрацептиви, включително перорални контрацептиви. Ако се използва хормонална контрацепция, жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват допълнителен бариерен метод на контрацепция (вж. точка 4.5).

Пациентите с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презервативи по време на лечението и за 4 месеца след последната доза AUGTYRO.

Бременност

Липсват налични данни за употребата на AUGTYRO при бременни жени. Въз основа на проучвания при животни и на неговия механизъм на действие репотректиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени. AUGTYRO не трябва да се използва, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с AUGTYRO. Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция (вж. точка 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали репотректиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с AUGTYRO и за 10 дни след последната доза.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с репотректиниб (вж. точка 5.3). Ефектът на репотректиниб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AUGTYRO повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани относно потенциалните ефекти върху ЦНС и зрителните нарушения при употребата на AUGTYRO, тъй като тези ефекти може да повлияят способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако изпитат нежелани реакции, свързани с ЦНС, и зрителни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-честите нежелани реакции при възрастни са замаяност (65%), дисгеузия (57%), констипация (39%), парестезия (39%), анемия (38%) и диспнея (31%). Най-честите сериозни нежелани реакции са пневмония (6,2%), диспнея (3,5%), плеврален излив (3,0%), пирексия (1,2%), мускулна слабост (1,1%), анемия (1,1%) и пневмонит (1,1%). Степен ≥ 3 нежелани реакции се наблюдават при 43% от пациентите, като най-често съобщаваните са анемия (8,8%), диспнея (6,7%), пневмония (5,7%), повишена креатинин фосфокиназа в кръвта (3,4%), повишено тегло (3,2%), повишена аспартат аминотрансфераза (2,7%), плеврален излив (2,3%) и понижен брой на неутрофилите (2,1%). Трайно преустановяване на приема поради нежелана реакция е настъпило при 6,2% от пациентите.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблици 3 и 4 са обобщени нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с AUGTYRO съответно в проучването TRIDENT-1 при възрастни ($n = 565$) и в проучването CARE ($n = 38$), включващо педиатрични пациенти. Тези реакции са представени по системно-органични класове и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Освен ако не е посочено друго, честотите на нежеланите реакции са базирани на честотите на нежелани събития по каквато и да е причина, установени при пациенти с експозиция на AUGTYRO с медиана на продължителност 7,6 месеца в клинично проучване. Вижте точка 5.1 за информацията относно основното клинично проучване.

Таблица 3: Нежелани реакции, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с AUGTYRO

		% всички степени	% степени ≥ 3
Инфекции и инфестации			
Много чести	пневмония	10,3	5,7
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	анемия	38,1	8,8
Нарушения на метаболизма и храненето			
Чести	хиперурикемия ^a	5,0	0,7

		% всички степени	% степени ≥ 3
Нарушения на нервната система			
Много чести	замаяност ^б	65,5	3,2
	атаксия ^в	29,0	0,5
	когнитивни разстройства ^г	22,3	1,2
	парестезия ^д	39,1	0,7
	периферна сензорна невропатия ^е	20,2	1,1
	нарушения на съня ^ж	17,3	0,2
	главоболие	20,0	0,4
	дисгеузия ^з	56,5	0
Нарушения на очите			
Много чести	зрителни нарушения ^и	14,2	0,5
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Много чести	диспнея	31,3	6,7
	кашлица	18,9	0,2
Чести	пневмонит ^й	3,2	0,9
	плеврален излив	7,1	2,3
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	гадене	20,7	1,2
	повръщане	14,5	1,1
	констипация	39,3	0,2
	диария	15,0	0,9
Чести	коремна болка	7,3	0,5
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	мускулна слабост	21,6	1,9
	болка в крайниците	11,9	0,4
	артралгия	15,2	0,4
	миалгия	12,2	0,5
	болка в гърба	10,1	0,5
Чести	костни фрактури ^к	3,5	0,5
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	пирексия	12,7	0,7
	умора	24,8	1,2
	намален апетит	11,3	0,4
	периферен оток	11,7	0

		% всички степени	% степени ≥ 3
Изследвания			
Много чести	повишена креатинин фосфокиназа в кръвта	17,5	3,4
	повишено тегло	14,7	3,2
	повишена аланин аминотрансфераза	22,1	1,9
	повишена аспартат аминотрансфераза	20,9	2,7
Чести	понижен брой на лимфоцитите	4,6	1,6
	понижен брой на белите кръвни клетки	9,0	0,9
	понижен брой на неутрофилите	8,0	2,1
	повишена гама-глутамилтрансфераза	6,7	1,2
	повишена алкална фосфатаза в кръвта	8,3	1,1
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Чести	падане	4,6	0,5

^a Хиперурикемия (хиперурикемия, повишена пикочна киселина в кръвта)

^b Замайност (замаяност, вертиго, постурална замаяност, замаяност при физическо натоварване, позиционно вертиго)

^b Атаксия (атаксия, нарушение на походката, нарушение на равновесието, церебеларна атаксия, абнормна координация, нистагъм)

^f Когнитивни разстройства (нарушение на паметта, нарушение на вниманието, когнитивно разстройство, състояние на объркване, делир, амнезия, разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, афазия, променено състояние на съзнанието, потиснато ниво на съзнанието, брадифрения, делюзия, дисграфия, халюцинации, интелектуална инвалидност, психическо разстройство, промени в психичния статус, неврологична декомпенсация)

^a Парестезия (парестезия, хипоестезия, дизестезия, усещане за парене, анестезия, мравучкане)

^e Периферна сензорна невропатия (невралгия, периферна невропатия, периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, полиневропатия)

^ж Нарушения на съня (сънливост, инсомния, хиперсомния, синдром на сънна апнея, нарушение на съня, абнормни сънища, нарколепсия, синдром на обструктивна сънна апнея, хъркане)

³ Дисгеузия (дисгеузия, нарушение на вкуса, агеузия, сензорно нарушение, алодиния, хипогеузия, загуба на сетивност)

^и Зрителни нарушения (замъглено зрение, зрително увреждане, сухо око, фотофобия, дефект на зрителното поле, конюнктивит, диплопия, болка в окото, периорбитален оток, астигматизъм, катаракта, очен хематом, реакция на фоточувствителност, намалена зрителна острота, плуващи мътнини в стъкловидното тяло, блефароспазм, нуклеарна катаракта, цветна слепота, инфекция на окото, едем на окото, подуване на окото, нарушение на клепача, нараняване на клепача, пруритус на клепачите, глаукома, иридоциклит, миопия, нощна слепота, очен херпес зостер, орбитален едем)

ⁱⁱ Пневмонит (пневмонит, интерстициална белодробна болест)

^к Костни фрактури (фрактура на стъпалото, фрактура на ребрата, патологична фрактура, фрактура на ацетабулума, фрактура на глезена, фрактура на фемура, фрактура на фибулата, компресионна фрактура на гръбначния стълб, фрактура на гръдната кост, фрактура на горен крайник)

Таблица 4: Нежелани реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст ≤ 18 години, лекувани с AUGTYRO в проучването CARE*

		% всички степени	% степени ≥ 3
Инфекции и инфестации			
Чести	пневмония	5,3	2,6
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	анемия	50,0	15,8

		% всички степени	% степени ≥ 3
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	повишен апетит	13,2	0
	хиперкалиемия	10,5	0
	хиперурикемия ^a	15,8	0
Нарушения на нервната система			
Много чести	замаяност	21,1	0
	атаксия ^б	15,8	0
	когнитивни разстройства ^в	10,5	0
	парестезия	13,2	0
	нарушения на съня ^г	18,4	2,6
	главоболие	31,6	0
	дисгеузия ^д	26,3	0
Чести	периферна сензорна невропатия ^е	5,3	0
Нарушения на очите			
Много чести	зрителни нарушения ^ж	10,5	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Много чести	диспнея	15,8	2,6
	кашлица	26,3	0
Чести	плеврален излив	5,3	2,6
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	гадене	28,9	0
	повръщане	21,1	0
	констипация	39,5	2,6
	диария	18,4	5,3
	коремна болка	15,8	2,6
Чести	парестезия на устата	7,9	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	костни фрактури ^з	18,4	5,3
	артралгия	10,5	0
Чести	миалгия	7,9	0
	мускулна слабост	7,9	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	пирексия	26,3	0
	умора	36,8	2,6
Изследвания			
Много чести	повишена креатинин фосфокиназа в кръвта	15,8	0
	повишено тегло	26,3	15,8
	понижен брой на лимфоцитите	18,4	0
	понижен брой на белите кръвни клетки	23,7	0
	понижен брой на неутрофилите	21,1	2,6
	повишена аспартат аминотрансфераза	23,7	2,6
	повишена алкална фосфатаза в кръвта	13,2	0
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Чести	падане	7,9	0

^a Хиперурикемия (хиперурикемия, повишена пикочна киселина в кръвта)

^б Атаксия (нарушение на походката, атаксия)

^b Когнитивни разстройства (афазия, състояние на обърканост, нарушение на паметта, разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, понижено ниво на съзнание)

^c Нарушения на съня (сънливост, инсомния, синдром на обструктивна сънна апнея)

^d Дисгеузия (дисгеузия, алодиния)

^e Периферна сензорна невропатия (периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия)

^f Зрителни нарушения (замъглено зрение, болка в окото, хомонимна хемиянопия, фотофобия, зрително увреждане)

^g Костни фрактури (фрактура на глезена, фрактура на стъпалото, стрес фрактура, фрактура на фибулата, фрактура, фрактура на тибията)

* Честотите включват данни от двама възрастни пациенти

Описание на избрани нежелани реакции

Замаяност

При 565 възрастни пациенти, получили най-малко една доза AUGTYRO в TRIDENT-1, замаяност (включително замаяност, вертиго, постурална замаяност, замаяност при физическо натоварване и позиционно вертиго) се съобщава при 65,5% (370/565) от пациентите; степен 3 замаяност се съобщава при 3,2% (18/565) от пациентите.

Медианата на времето до поява е 7 дни (диапазон: от 1 ден до 2,1 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 187 пациенти (50,5%) при медиана на времето до отшумяване 40,0 седмици (диапазон: от 0,1 седмици до 323,6+ седмици). Намаляване на дозата е необходимо при 11,5% (65/565) от пациентите, а при 10,3% (58/565) е необходимо прекъсване на дозата AUGTYRO поради замаяност.

Атаксия

Атаксия (включително атаксия, нарушения на походката, нарушение на равновесието, церебеларна атаксия и абнормна координация) се съобщава при 29,0% (164/565) от пациентите; степен 3 атаксия се съобщава при 0,5% (3/565) от пациентите. Медианата на времето до поява е 17 дни (диапазон: от 1 ден до 3,1 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 85 пациенти (51,8%) при медиана на времето до отшумяване 28,4 седмици (диапазон: от 0,4+ седмици до 257,6+ седмици). Намаляване на дозата е необходимо при 7,6% (43/565) от пациентите, при 5,0% (28/565) е необходимо прекъсване на дозата, а при 0,2% (1/565) е прекратен приемът на AUGTYRO поради атаксия.

Когнитивни разстройства

Когнитивни разстройства се съобщават при 22,3% (126/565) от пациентите. Когнитивните разстройства включват нарушение на паметта (12,2%), нарушение на вниманието (10,3%), когнитивно разстройство (6,2%), състояние на объркване (2,1%), делир (1,2%), амнезия (0,9%), разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, афазия (0,7% всяко), потиснато ниво на съзнанието (0,5%), променено състояние на съзнанието, неврологична декомпенсация (0,4% всяко), брадифрения, делюзия, дисграфия, халюцинации, интелектуална инвалидност, психично разстройство и промяна в психичния статус (0,2% всяко); степен 3 когнитивни нарушения се съобщават при 1,2% (7/565) от пациентите. Медианата на времето до поява на когнитивни разстройства е 37 дни (диапазон: от 1 ден до 2,1 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 56 пациенти (44,4%) при медиана на времето до отшумяване 69,3 седмици (диапазон: от 0,1 седмици до 235,7+ седмици). Намаляване на дозата е необходимо при 1,9% (11/565) от пациентите, при 1,6% (9/565) е необходимо прекъсване на дозата, а при 0,9% (5/565) от пациентите е прекратен приемът на AUGTYRO поради нежелани когнитивни реакции.

Честотите на съобщаване на нежелани реакции, свързани с ЦНС, са сходни при пациенти със или без метастази в ЦНС.

Костни фрактури

Костни фрактури (включително фрактура на стъпалото, фрактура на ребро, патологична фрактура, фрактура на ацетабулума, фрактура на глезена, фрактура на фемура, фрактура на фибулата, компресионна фрактура на гръбначния стълб, фрактура на гръдната кост, фрактура на горен крайник) се съобщават при 3,5% (20/565) от пациентите; степен 3 костни фрактури се съобщават при 0,4% (2/565) от пациентите. Медианата на времето до поява е 5,6 месеца (диапазон: от 10 дни до 2,5 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 10 пациенти

(50,0%) при медиана на времето до отшумяване 40 седмици (диапазон: от 0,1 седмици до 220,9+ седмици). Прекъсване на дозата е необходимо при 0,7% (4/565) от пациентите. Прекратяване на AUGTYRO е необходимо при 0,2% (1/565) от пациентите поради костни фрактури.

Костни фрактури (включително фрактура на глезена, фрактура на стъпалото, фрактура, стрес фрактура, фрактура на тибията и фрактура на фибулата) се съобщават при 18,4% (7/38) от педиатричните пациенти; степен 3 костни фрактури се съобщават при 5,3% (2/38) от педиатричните пациенти. Медианата на времето до поява е 4,2 месеца (диапазон: от 25 дни до 16,9 месеца). Отзвучаване се наблюдава при 57,1% (4/7) от пациентите, като времето на отзвучаване е 10 дни-6,7 месеца. Прекъсване на дозата е необходимо при 10,5% (4/38) от пациентите. Прекратяване на AUGTYRO е необходимо при 2,6% (1/38) от педиатричните пациенти поради костни фрактури.

ИББ/пневмонит

При 565 пациенти, лекувани с AUGTYRO, ИББ/пневмонит се съобщава при 3,2% (18/565) от пациентите; степен 3 ИББ/пневмонит се съобщава при 0,9% (5/565) от пациентите. Медианата на времето до поява е 56 дни (от 18 дни до 11,7 месеца). Отшумяване на реакциите настъпва при 12 пациенти (66,7%) с медиана на времето до отшумяване 7,4 седмици (диапазон: от 0,6 седмици до 67,7 седмици). Прекъсване на дозата е необходимо при 1,4% (8/565) от пациентите, при 0,5% (3/565) от пациентите е необходимо намаляване на дозата, а при 0,9% (5/565) от пациентите е прекратен окончателно приемът на AUGTYRO поради ИББ/пневмонит.

Диспнея

При 565 пациенти, лекувани с AUGTYRO, диспнея се наблюдава при 31,3% (177/565) от пациентите, като степен 3 се съобщава при 5,1% (29/565). Медианата на времето до поява на диспнея е 43 дни (диапазон: от 1 ден до 2,1 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 75 пациенти (42,4%) с медиана на времето до отшумяване 35,6 седмици (диапазон: от 0,1 седмици до 269,1+ седмици). Намаляване на дозата е необходимо при 1,6% (9/565) от пациентите, при 6,5% (37/565) е необходимо прекъсване на дозата, а при 1,1% (6/565) от пациентите е необходимо прекратяване на приема на AUGTYRO поради диспнея.

Хепатотоксичност

При 565 пациенти, лекувани с AUGTYRO, повишена аланин трансаминаза (ALT) се наблюдава при 22,1% (125/565) от пациентите, повишена аспартат аминотрансфераза (AST) се наблюдава при 20,9% (118/565), включително степен 3 повишена ALT при 1,8% (10/565) и повишена AST при 2,5% (14/565). Медианата на времето до поява е 19 дни (диапазон: от 1 ден до 2,9 години). Отшумяване на реакциите настъпва при 120 пациенти (78,9%) с медиана на времето до отшумяване 5 седмици (от 0,7+ седмици до 92,0+ седмици). Прекъсване на дозата е необходимо при 3% (17/565) от пациентите, при 1,2% (7/565) от пациентите е необходимо намаляване на дозата.

Зрително нарушение

При 565 пациенти, които получават AUGTYRO, промени в зрението се наблюдават при 14,2% (80/565) от пациентите, включително степен 3 зрително нарушение при 0,5% (3/565). Зрителните нарушения включват замъглено зрение (4,1%), зрително увреждане (2,3%), сухо око (1,6%). Отшумяване на реакциите настъпва при 34 пациенти (42,5%), като диапазонът на времето до отшумяване е от 0,1 седмици до 226,9+ седмици. Прекъсване на дозата е необходимо при 1,2% (7/565) от пациентите, при 0,2% (1/565) от пациентите е необходимо намаляване на дозата, а при 0,2% (1/565) от пациентите е прекратен окончателно приемът на AUGTYRO поради зрителни нарушения.

Мускулна слабост

AUGTYRO може да предизвика мускулна слабост със или без повишаване на креатинин фосфокиназа (СРК). При 565 пациенти, лекувани с AUGTYRO, мускулна слабост се наблюдава при 21,6% (122/565) от пациентите, като степен 3 се съобщава при 1,9% (11/565). Медианата на времето до поява на мускулна слабост е 39 дни (диапазон: от 1 ден до 3,4 години). Отшумяване

на реакциите настъпва при 49 пациенти (40,2%) с медиана на времето до отшумяване 86,6 седмици (от 0,3 седмици до 236,6+ седмици). Прекъсване на дозата е необходимо при 5,5% (31/565) от пациентите, при 4,8% (27/565) от пациентите е необходимо намаляване на дозата, а при 0,9% (5/565) от пациентите е прекратен окончателно приемът на AUGTYRO поради мускулна слабост.

Педиатрична популация

Безопасността на AUGTYRO е оценена при 38 педиатрични пациенти (включително 22 педиатрични пациенти на възраст < 12 години, 14 педиатрични пациенти на възраст 12-17 години и 2 пациенти на възраст ≥ 18 години) с авансирани или метастатични тумори с *ALK*, *ROS1* или *NTRK1-3* генни фузии в откритото, многоцентрово, многокохортно проучване с едно рамо фаза I/II CARE. От 14 пациенти на възраст между 12 и 17 години 7 пациенти са *NTRK*-положителни.

Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, са сравними по честота и интензитет с тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на костни фрактури, които се наблюдават по-често при педиатрични пациенти (18,4%) в сравнение с възрастни (3,5%). Няма разлики в спектъра на нежеланите реакции, съобщени при възрастни и при педиатричната популация, като не се наблюдават нови или неочаквани нежелани реакции. Събитията, съобщени в популацията на възрастните пациенти, може да се наблюдават и при деца и юноши. Най-честите нежелани реакции при педиатрични пациенти са запек, умора и главоболие. Най-честите степен ≥ 3 нежелани реакции при педиатрични пациенти са повишено телло, диария и костни фрактури.

Старческа възраст

При 565 пациенти, които получават AUGTYRO, 25% са на възраст 65 или повече години, а 6% са на възраст 75 или повече години. Честотата на нежеланите реакции като цяло е сходна при пациентите на възраст < 65 години и пациентите на възраст ≥ 65 години. Честотите на сериозните нежелани реакции са по-високи при пациенти на възраст 65-75 години (48%) и на възраст ≥ 75 години (63%) в сравнение с пациентите на възраст 18-65 години (37%). Най-честите сериозни нежелани реакции при пациентите на възраст ≥ 65 години са пневмония, диспнея и плеврален излив. Честотата на прекратяване на приема е по-висока при пациентите на възраст 65-75 години (16%) и ≥ 75 години (23%) в сравнение с пациентите на възраст 18-65 години (9%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът при предозиране на AUGTYRO е ограничен. Симптомите на предозиране не са установени. В случай на предозиране лекарите трябва да следват общите поддържащи мерки и да прилагат симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX28

Механизъм на действие

Репотректиниб е инхибитор на тирозинкиназния рецептор, кодиран от прото-онкогена *ROS1*, на тропомиозин рецепторните кинази (TRK) TRKA, TRKB, TRKC и на анапластичната лимфомна киназа (anaplastic lymphoma kinase, ALK), със стойности на IC₅₀ от 0,05 до 1,04 nM.

Фузионни протеини, които съдържат *ROS1* или TRK домейни, могат да доведат до неконтролирана клетъчна пролиферация чрез хиперактивиране на сигнални пътища надолу по веригата, като по този начин увеличават туморогенния потенциал. Репотректиниб демонстрира *in vitro* и *in vivo* инхибиране на пролиферацията на клетъчни линии при хора, експресиращи целевите фузионни онкогени *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC и съответните мутации (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}). Репотректиниб се свързва в рамките на границата на АТР-свързващия джоб и избягва стерична интерференция от „solvent front“ и „gatekeeper“ мутации.

Сърдечна електрофизиология

Анализът на ЕКГ данни от 334 пациенти в проучването TRIDENT-1, фаза 2, получавали AUGTYRO в препоръчителната доза (неизвестен статус по отношение на храненето), показват, че горната граница на 90% доверителен интервал (CI) на средната промяна на QTcF от изходното ниво (ΔQTcF) превишава 10 милисекунди (ms) за изчисленията на няколко времеви точки, но остава < 20 ms.

Пациентите с повишен риск от удължаване на QTc интервала не са включени в TRIDENT-1.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на репотректиниб е оценена при възрастни пациенти със солидни тумори с *ROS1* или *NTRK1-3* пренареждания в многоцентрово, открито, многокохортно клинично проучване с едно рамо фаза I/II (TRIDENT-1). Пациентите получават различни дози и схеми на лечение с репотректиниб (156 [91%] получават репотректиниб 160 mg перорално веднъж дневно за първите 14 дни от лечението, последвано от 160 mg перорално два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност).

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на общ отговор (overall response rate, ORR), оценена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR) според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (RECIST) v1.1. Вторичните крайни точки са продължителност на отговора (duration of response, DOR), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) чрез BICR според RECIST v1.1 и обща преживяемост (OS). Вътречерепното повлияване се оценява чрез BICR според модифицирания RECIST v1.1. Оценки на тумора чрез образно изследване са извършвани най-малко на всеки 8 седмици.

ROS1-положителен НДРБД

Ефикасността на репотректиниб е оценена в подгрупа възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен *ROS1*-положителен НДРБД, събрани от фаза I/II на TRIDENT-1. Изисква се пациентите да са с функционален статус по ECOG ≤ 1, измеримо заболяване съгласно RECIST v 1.1, ≥ 8 месеца проследяване от първата доза. Идентифицирането на *ROS1* фузии в туморни проби е проспективно определено в местни лаборатории с използване на секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS), полимеразна верижна реакция

(polymerase chain reaction, PCR) или флуоресцентна *in situ* хибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). При всички *ROS1*-положителни тумори чрез локално изследване с FISH е необходимо потвърждаване от централна лаборатория с използване на аналитично валидиран NGS тест. *ROS1* фузиите са идентифицирани чрез NGS при 57%, чрез FISH при 22% и чрез PCR при 21% от пациентите. Всички пациенти са оценени за лезии в ЦНС на изходното ниво.

При 121 нелекувани преди това с инхибитор на *ROS1* пациенти медианата на възрастта е 57 години (диапазон: 28 – 93), 23% и 5% са съответно на 65 или повече години и 75 или повече години. Повечето са жени (56%) от азиатски произход (60%) или от бялата раса (30%) и никога не са пушили (63%). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (38%) и 1 (62%). На изходното ниво 92% от пациентите са с метастатично заболяване, 25% от пациентите имат метастази в ЦНС, установени чрез BICR; 97% от пациентите имат аденокарцином; 26% от пациентите преди това са получавали химиотерапия на основата на платина за локално авансирало или метастатично заболяване.

При 107 пациенти, които са получили 1 предходен *ROS1* TKI (кризотиниб 77%, ентректиниб 21% и церитиниб 3%) без предходна химиотерапия на основата на платина, като медианата на възрастта е 57 години (диапазон: 33-81), 29% и 8% са съответно на 65 или повече години и 75 или повече години. По-голямата част са жени (74%) от азиатски произход (42%) или от бялата раса (49%); никога не са пушили (68%) и са с функционален статус по ECOG 0 (34%) и 1 на изходното ниво (66%). На изходното ниво 98% от пациентите имат метастатично заболяване, 40% имат метастази в ЦНС, установени чрез BICR, а 96% имат аденокарцином.

Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност при пациенти с *ROS1*-положителен НДРБД чрез оценка от BICR

Параметри за оценка на ефикасността	Пациенти, нелекувани преди това с инхибитор на <i>ROS1</i> (N = 121)	Пациенти, лекувани преди това с инхибитор на <i>ROS1</i> (N = 107)
Потвърдена честота на общ отговор, % (95% CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Честота на пълен отговор N (%)	15 (12)	8 (8)
Честота на частичен отговор N (%)	78 (65)	44 (41)
Медиана на продължителността на отговора (mDOR) в месеци (95% CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Диапазон (месеци)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
Отговор с трайност 12 месеца % (95% CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
Отговор с трайност 18 месеца % (95% CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
Отговор с трайност 24 месеца % (95% CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Точките за DOR са определени чрез К-М изчисления.

Минимално проследяване 7 месеца.

+ посочва текущ отговор.

NE: не е изчислено

Медианата на времето до поява на отговор е 1,84 (диапазон 1,5; 7,4) месеца при пациентите, нелекувани преди това с TKI, и 1,84 (диапазон 1,6; 22,1) месеца при пациентите, лекувани преди това с TKI.

При 121 пациенти, нелекувани преди това с TKI, 14 са с измерими метастази в ЦНС на изходното ниво, оценени чрез BICR (при 4-ма пациенти е направена интервенция върху структури от ЦНС в рамките на 60 дни от първата доза от лечението по проучването), като вътречерепно повлияване е наблюдавано при 12 пациенти (3 CR и 9 PR), за вътречерепна ORR 86% (95% CI: 57; 98). При 107 пациенти, лекувани преди това с TKI без предходна химиотерапия на основата на платина, 23-ма са с измерими метастази в ЦНС на изходното ниво, оценено чрез BICR (при 7 пациенти е направена интервенция върху структури от ЦНС в рамките на 60 дни от първата доза от лечението по проучването) и вътречерепно повлияване е наблюдавано при 10 пациенти (2 CR и 8 PR), при вътречерепна ORR 44% (95% CI: 23; 66).

При 35 лекувани преди това с TKI пациенти с *ROS1* със „solvent front“ мутация се наблюдава ORR 51,4% (95% CI: 34,0; 68,6).

Солидни тумори, положителни за NTRK генна фузия

Ефикасността на репотректиниб е оценена от сборни данни от проучвания фаза I/II в популация пациенти с локално авансирани (неотговарящи на критериите за хирургично лечение, лъчетерапия или мултимодална терапия) или метастатични положителни за *NTRK* генна фузия солидни тумори. Изисква се пациентите да са с функционален статус по ECOG ≤ 1 и измеримо заболяване според RECIST v 1.1 и ≥ 8 месеца проследяване след първата доза.

Идентифицирането на *NTRK* генни фузии в туморни проби е проспективно, определено в местни лаборатории с използване на NGS, PCR или FISH тестове. При всичките положителни за *NTRK 1-3* генна фузия тумори, определени чрез локално изследване с FISH тест се изисква потвърждаване от централна лаборатория с използване на аналитично валидиран NGS тест. *NTRK* фузиите са идентифицирани чрез NGS при 96%, чрез FISH при 2,5% и чрез PCR при 1,7% от пациентите. Всички пациенти са оценени за лезии в ЦНС на изходното ниво.

Във фаза I/II при 51 нелекувани преди това с TKI пациенти медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 25 – 84), 41% и 12% са съответно на 65 или повече години и 75 или повече години. Повечето са жени (53%) от азиатски произход (51%) или от бялата раса (25%). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (45%) и 1 (55%). На изходното ниво 96% от пациентите имат метастатично заболяване и 20% имат метастази в ЦНС, установени чрез BICR. Най-честите тумори са НДРБД – 53%, рак на щитовидната жлеза – 12%, рак на слюнчена жлеза – 10% и сарком на меките тъкани – 6%.

Във фаза I/II, при 69 пациенти, лекувани преди това с TKI, 17% от пациентите са получили 2 предходни терапии с TKI, 52% от пациентите са получили ларотректиниб и 46% ентректиниб, медианата на възрастта е 56 години (диапазон: 18 – 81); 36% и 7% са съответно на 65 или повече години и 75 или повече години. Пациентите са жени (48%); от азиатски произход (30%) или от бялата раса (58%). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (39%) и 1 (61%). На изходното ниво 91% от пациентите имат метастатично заболяване и 23% имат метастази в ЦНС, определени чрез BICR. Най-честите тумори са НДРБД – 25%; рак на слюнчена жлеза – 17%; сарком на меките тъкани – 15% и рак на щитовидната жлеза – 10%.

ORR и DOR са оценени чрез BICR и според RECIST v1.1. Вътречерепното повлияване се оценява чрез BICR според модифицирания RECIST v1.1. Оценки на тумора чрез образно изследване са извършвани най-малко на всеки 8 седмици. Популациите за оценка на първичната ефикасност включват 51 нелекувани преди това с TKI пациенти и 69 пациенти, получавали 1 предходен TKI. Резултатите за ефикасност с минимално проследяване от 8 месеца са представени в таблица 6.

Таблица 6: Обща ефикасност, оценена чрез BICR при възрастни с тумори, положителни за *NTRK* генна фузия

Параметри за оценка на ефикасността	Пациенти, нелекувани преди това с TKI (n = 51)	Пациенти, лекувани предходно с TKI (n = 69)
Потвърдена честота на общ отговор, % (95% CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Пълен отговор N (%)	8 (16)	2 (3)
Частичен отговор N (%)	22 (43)	31 (45)
Медиана на продължителността на отговора в месеци (95% CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Диапазон (месеци)	0,0+, 43,9+	1,8+, 26,5+
Отговор с трайност 6 месеца % (95% CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
Отговор с трайност 9 месеца % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
Отговор с трайност 12 месеца % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95% CI са базирани на методологията на Kaplan-Meier с използване на оценката за вариация на Greenwood
DOR точките са чрез К-М изчисления
Минимално проследяване 8 месеца
+ посочва текущ отговор
NE: не е изчислено

Медианата на времето до отговор е 1,8 (диапазон 1,6; 7,3) месеца при пациенти, нелекувани преди това с TKI, и 1,9 (диапазон 1,7; 3,7) месеца при пациенти, лекувани предходно с TKI.

При 30 пациенти, лекувани преди това с *NTRK* TKI със „solvent front“ мутация на изходното ниво ORR е 53% (95% CI: 34,3; 71,7).

ORR и DOR по вид тумор при възрастни пациенти със солидни тумори, положителни за *NTRK* генна фузия, са представени в таблица 7 по-долу.

Таблица 7: Резултати за ефикасност при пациенти със солидни тумори, положителни за *NTRK* генна фузия, нелекувани преди това с TKI

Вид тумор	Пациенти (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Диапазон (месеци)
НДРБД	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Рак на щитовидната жлеза	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Рак на слюнчена жлеза	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Сарком, меки тъкани	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Друго*	3	SD; SD; SD	NA	NA
Колоректален рак	2	CR; SD	NA	7,5+
Рак на гърдата	2	PD; PD	NA	NA
Глиобластом	1	SD	NA	NA

Вид тумор	Пациенти (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Диапазон (месеци)
Холангиосарком	1	PD	NA	NA
Тумор на обвивката на периферен нерв	1	PR	NA	23,0+

*Включва езофагеален рак, рак на простатата и рак на главата и шията

PD: прогресиращо заболяване; PR: частичен отговор; SD: стабилно заболяване; NA: неприложимо

+ посочва текущ отговор

Таблица 8: Резултати за ефикасност при пациенти със солидни тумори, положителни за *NTRK* генна фузия, лекувани предходно с TKI

Вид тумор	Пациенти (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Диапазон (месеци)
НДРБД	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Рак на слюнчена жлеза	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Сарком, меки тъкани	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Рак на щитовидната жлеза	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Друго*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Колоректален рак	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Глиобластом	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Невроендокринен тумор	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Рак на панкреаса	3	PD; PD; SD	NA	NA
Холангиосарком	2	PR; PD	NA	1,8
Тумор на обвивката на периферен нерв	2	PR; PR	NA	5,5; 11,1
Рак на гърдата	1	PR	NA	15,6+

* Включва рак на жлъчния мехур, рак на шийката на матката, гастроинтестинален стромален тумор, мукоепидермоиден карцином и неизвестен първичен рак

PD: прогресиращо заболяване; PR: частичен отговор; SD: стабилно заболяване; NA: неприложимо

+ посочва текущ отговор

Поради това, че раковите заболявания, които са положителни за *NTRK* генна фузия, са редки, проучвани са пациенти с голям брой различни видове тумори, като броят на пациентите с някои видове тумори е ограничен, което е причина за несигурност в оценките на ORR по вид тумор. ORR в общата популация може да не отразява очаквания отговор при конкретен вид тумор.

AUGTYRO е оценен при педиатрични пациенти с локално авансирани или метастатични тумори с *NTRK* алтерации в открито, многоцентрово, многокохортно проучване с едно рамо фаза I/II CARE. Ефикасността е оценена при пациенти, получаващи AUGTYRO перорално или само по 160 mg веднъж дневно, или по 160 mg веднъж дневно за 14 дни, последвано от 160 mg два пъти дневно или с дози, еквивалентни на тези за възрастни, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Изисква се пациентите да имат скор по Lansky (< 16 години) или Karnofsky (≥ 16 години) най-малко 50 и измеримо заболяване според RECIST v1.1 или Критериите за оценка на отговора към лечението в невроонкологията (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Изисква се пациентите с първичен тумор в ЦНС или метастази в ЦНС да са неврологично стабилни и на стабилна или намаляваща доза стероиди за най-малко 14 дни преди включването.

Идентифицирането на *NTRK1-3* генни фузии в туморни проби е проспективно определено в местни лаборатории с използване на NGS, PCR или FISH тестове. При всичките положителни за *NTRK* генна фузия тумори, изследвани в местна лаборатория чрез FISH тест се изисква ретроспективно потвърждаване от централна лаборатория с използване на аналитично валидиран NGS тест.

Първичните крайни точки за ефикасност са ORR, определени чрез BICR според RECIST v1.1 или RANO, а вторичните крайни точки за ефикасност са DOR и PFS, определени чрез BICR според RECIST v1.1 или RANO и OS. Оценки на тумора чрез образно изследване са извършвани най-малко на всеки 8 седмици.

Тринадесет педиатрични пациенти, положителни за *NTRK* (диапазон на възрастта: от 1 година до 15 години; 5 са на възраст 12-17 години), които имат измеримо заболяване на изходното ниво, определено чрез BICR и най-малко едно сканиране след изходното ниво, са оценени в проучването CARE. От тези пациенти 5 са нелекувани преди това с *NTRK* TKI (3 тумора в ЦНС и 2 солидни тумора) и 8 са получавали предходна терапия с *NTRK* TKI (3 тумора в ЦНС и 5 солидни тумора).

При 5 нелекувани преди това с TKI пациенти са наблюдавани 1 пълен отговор и 2 частични отговора. При 8 лекувани преди това с TKI пациенти има 2 частични отговора.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с AUGTYRO в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на положителен за *NTRK* генна фузия локално авансирани или метастатични солидни тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните (ФК) параметри на репотректиниб са охарактеризирани при пациенти с положителни за *NTRK* генна фузия солидни тумори, *ROS1*-положителен НДРБД и здрави участници. Максималната концентрация (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация-време с течение на времето до безкрайност (AUC_{0-inf}) на репотректиниб се повишават приблизително дозопропорционално (но по-малко от линейно) с изчислен наклон съответно 0,78 и 0,70 в диапазона на единична доза от 40 mg до 240 mg. ФК в стационарно състояние е зависима от времето поради автоиндукция на CYP3A4. C_{avg} в стационарно състояние при схема на прилагане 160 mg два пъти дневно е сходна със средната концентрация (C_{avg}) след приложение на единична доза 160 mg.

Изчислената средна геометрична стойност (CV%) на C_{max} в стационарно състояние на репотректиниб е 572 ng/ml (38,3%), C_{min} е 158 ng/ml (57,7%), а C_{avg} (AUC_{0-12h} , разделена на дозовия интервал) е 347 ng/ml (42,3%) при приложение на 160 mg два пъти дневно.

Абсорбция

След перорално приложение на повишаващи се единични дози репотректиниб, вариращи от 40 mg до 240 mg, се наблюдава бърза абсорбция, като C_{max} се достига приблизително 2-3 часа след приложение на доза на гладно. Средната геометрична стойност на (CV%) абсолютната бионаличност на репотректиниб е 45,7% (19,6%).

Храна с високо съдържание на мазнини и калории (916 калории, 56% мазнини) повишава AUC_{0-inf} на репотректиниб с 56% и C_{max} със 149% след единична перорална доза 160 mg (приложена като 40 mg капсули). В друго проучване храна с високо съдържание на мазнини и калории повишава AUC_{0-inf} с 42% и C_{max} със 110% след единична перорална доза 160 mg (приложена като 160 mg капсули). Подобни повишения (AUC_{0-inf} с 36% и C_{max} със 124%) са наблюдавани при храна с ниско съдържание на мазнини и калории.

Пикова концентрация на репотректиниб се достига приблизително от 4 до 6 часа след приложение на единична перорална доза от 40 mg до 160 mg след хранене (храна с високо съдържание на мазнини).

Разпределение

Свързването на репотректиниб с плазмените протеини при хора е 95,4% *in vitro*. Съотношението кръв/плазма е 0,56 *in vitro*. Средната геометрична стойност (CV%) на привидния обем на разпределение (V_z/F) е 432 l (55,9%) при пациенти с раково заболяване след единична перорална доза 160 mg репотректиниб.

Биотрансформация

Репотректиниб се метаболизира главно от CYP3A4 до образуването на хидроксилирани метаболити след вторично глюкурониране. Нито един от метаболитите не превишава 10% от общата циркулираща радиоактивност, свързана с лекарството.

Елиминиране

Елиминирането на репотректиниб е зависимо от времето поради автоиндукция на CYP3A4.

Средната геометрична стойност (CV%) на привидния перорален клирънс (CL/F) е 15,9 l/h (45,5%) при пациенти с раково заболяване след единична перорална доза 160 mg репотректиниб. Въз основа на популяционен ФК (popPK) анализ средният (SD) терминален полуживот ($t_{1/2}$) на единична доза е изчислен на 68,6 (29,6) часа, а терминалният $t_{1/2}$ в стационарно състояние е изчислен на 44,5 (20,8) часа при пациенти с раково заболяване.

След единична перорална доза 160 mg [^{14}C] репотректиниб 4,84% (0,56% като непроменена) от радиоактивността се възстановяват в урината, а 88,8% (50,6% като непроменена) във фецеса.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

При popPK анализ лека (eGFR-CKD-EPI 60 до 90 ml/min, n = 139) или умерена (eGFR-CKD-EPI 30 до 60 ml/min, n = 27) степен на бъбречно увреждане не повлиява клирънса на репотректиниб. Репотректиниб не е изследван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

При popPK анализ леката степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1,0 до 1,5 пъти ГГН или AST > ГГН, n = 59) не повлиява клирънса на репотректиниб. Фармакокинетиката на репотректиниб не е установена при пациенти с умерена (общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ГГН) или тежка (общ билирубин > 3 пъти ГГН) степен на чернодробно увреждане.

Ефекти на възрастта, телесното тегло, расата и пола

При popPK анализ не са установени клинично приложими разлики във фармакокинетиката на репотректиниб въз основа на пола, възрастта (от 18 години до 93 години), телесното тегло (от 39,5 kg до 169 kg) или расата (азиатска и бяла) при възрастни.

Педиатрични пациенти

Налични са ФК данни при педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години (n = 13, възраст от 13 до 15 години, телесно тегло от 46,4 до 76,7 kg). Въз основа на ФК симулации при юноши на възраст 12 и повече години системната експозиция е сходна с тази при възрастни, когато се прилага дозата за възрастни от 160 mg веднъж дневно за 14 дни, последвано от 160 mg два пъти дневно.

In vitro проучвания

СУР ензими: репотректиниб индуцира CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 и инхибира CYP3A4/5 (СЧ тракт), CYP2C8 и CYP2C9.

Други метаболитни пътища: репотректиниб инхибира UGT1A1.

Транспортерни системи: репотректиниб инхибира P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 и MATE2-K. Репотректиниб е субстрат на P-гри е потенциален субстрат на MATE2-K и BCRP.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с репотректиниб.

Генотоксичност

Репотректиниб не е мутагенен *in vitro* при бактериалния тест за обратни мутации (Ames).

Репотректиниб предизвиква микронуклеарни образувания чрез анеугенен механизъм при човешки лимфобластидни ТК6 клетки *in vitro* и в костния мозък на плъхове *in vivo* при дози > 100 mg/kg номинална доза. Експозицията при животни при ниво, на което не се наблюдават нежелани ефекти (NOEL) по отношение на анеугенност е приблизително 3,4 пъти експозицията при хора при препоръчителната клинична доза (на базата на AUC).

Репродуктивна токсичност

В предварително проучване на ембриофеталното развитие при плъхове тератогенни и ембрио-фетални ефекти (фетални външни малформации на неправилно завъртяни задни крайници и намалено фетално тегло) и ефекти върху майката (струпеи по кожата и абразии в цервикалния и торакалния регион, и повишено телесно тегло) са наблюдавани при бременни плъхове с експозиции, които са по-ниски от 2 пъти експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета с репотректиниб. Не са наблюдавани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи в общите токсикологични проучвания, проведени при плъхове и маймуни при което и да е от изследваните нива на дозата, което е равно на експозициите при плъхове до 2 пъти и 2,6 пъти при съответно мъжки и женски индивиди и на експозициите при маймуни, които са под експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане

След многократно перорално приложение на репотректиниб ежедневно за период до 3 месеца основните токсични ефекти, наблюдавани при плъхове при нива на експозиция < 3 пъти експозицията при хора, са струпеи/улцерации по кожата, ефекти върху ЦНС (т.е. атаксия, тремори), понижени параметри на еритроцитите и хипоцелуларност на костния мозък.

Основните токсичности, наблюдавани при маймуни при граници на експозиция под клиничната експозиция, са емеца, воднисти изпражнения, минимално подостро/хронично възпаление и/или

минимална до лека хиперплазия на жлезите, образуващи слуз в дебелите черва и понижени параметри на еритроцитите. Улцерациите по кожата се считат за вторични по отношение на инхибирането на NTRK, водещи до загуба на усещане и телесно нараняване.

Проучвания за токсичност при ювенилни плъхове

Като цяло на ювенилни плъхове са прилагани дози до 58 дни и е направена оценка (като се започне от постнатален ден (PND) 12 до PND 70) в проучвания за токсичност при многократно прилагане. Смъртност, свързана с ЦНС, е наблюдавана на PND 13 до PND 15 (приблизително еквивалентно на новородено) при нива на експозиция $\geq 1,5$ пъти експозицията при хора, които са в юношеска възраст. По-слаби ефекти върху растежа (намалено телесно тегло, консумация на храна и дължина на фемура) са наблюдавани при нива на експозиция $\geq 0,1$ пъти експозицията при хора в юношеска възраст.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Натриев лаурил сулфат
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (само за 160 mg твърда капсула)

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Брилянтно синьо (E133 – само за 160 mg твърда капсула)

Печатно мастило (40 mg твърда капсула)

Шеллак (E904)
Индигокармин алуминиев лак (E132)

Печатно мастило (160 mg твърда капсула)

Шеллак (E904)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

AUGTYRO 40 mg твърди капсули

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитени от деца капачки на винт (CRCT) от 2 части от полипропилен (PP).

Всяка бутилка съдържа 60 твърди капсули, опаковани в картонена кутия.

Всяка бутилка съдържа 120 твърди капсули, опаковани в картонена кутия.

Всяка опаковка съдържа една бутилка.

AUGTYRO 160 mg твърди капсули

Прозрачен блистер от PVC/полихлоротрифлуороетилен с покритие от алуминиево фолио, през което се избутва капсулата.

Опаковки от 20 или 60 твърди капсули с 10 твърди капсули в блистер карти.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Augtyro 40 mg твърди капсули

EU/1/24/1883/001 (60 капсули)

EU/1/24/1883/002 (120 капсули)

Augtyro 160 mg твърди капсули

EU/1/24/1883/003 (20 капсули)

EU/1/24/1883/004 (60 капсули)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За допълнително потвърждаване на независимата от хистологията ефикасност, ефикасност въпреки наличието на мутации на резистентност и IC отговори към репотректиниб при възрастни ПРУ трябва да подаде окончателния доклад за проучването от текущото фаза 1/2 проучване TRIDENT-1 (всички кохорти).	Първо тримесечие 2029 г.
За допълнително изследване на ефикасността и дългосрочната безопасност при педиатрични пациенти със солидни тумори, експресиращи <i>NTRK</i> генна фузия, ПРУ трябва да подаде резултатите от окончателния анализ на безопасността и ефикасността от текущото открито проучване фаза 1/2 за безопасност, поносимост, фармакокинетика и антитуморна активност на репотректиниб при педиатрични пациенти и млади възрастни участници с авансирани или метастатични злокачествени заболявания с <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> или <i>NTRK1-3</i> алтерации (CARE).	Четвърто тримесечие 2030 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUGTYRO 40 mg твърди капсули
репотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg репотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

60 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

AUGTYRO 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUGTYRO 40 mg твърди капсули
репотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg репотректиниб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

60 твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUGTYRO 160 mg твърди капсули
репотректиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 160 mg репотректиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

20 твърди капсули

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

AUGTYRO 160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUGTYRO 160 mg капсули
репотректиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Bristol-Myers Squibb

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

AUGTYRO 40 mg твърди капсули AUGTYRO 160 mg твърди капсули репотректиниб (repotrectinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AUGTYRO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AUGTYRO
3. Как да приемате AUGTYRO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AUGTYRO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AUGTYRO и за какво се използва

Какво представлява AUGTYRO

AUGTYRO е противораково лекарство, което съдържа активното вещество репотректиниб.

За какво се използва AUGTYRO

AUGTYRO се използва за лечение на:

- възрастни с вид рак на белия дроб, наречен **недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)**, причинен от промяна в гена *ROS1* или
- възрастни и деца на възраст 12 и повече години със **солиден тумор (рак)** в различни части на тялото, причинен от промяна в гена *NTRK*.

ROS1-положителен недребноклетъчен рак на белия дроб

AUGTYRO се използва, когато:

- изследване е показало, че Вашите ракови клетки имат промяна в ген, наречен „*ROS1*“ (вижте „Как действа AUGTYRO“ по-долу), и
- Вашият рак е в напреднал стадий – например разпространил се е в други части на Вашето тяло (метастазирал).

Солиден тумор, положителен за *NTRK* гenna фузия

AUGTYRO се използва, когато:

- изследване е показало, че Вашите ракови клетки имат промяна в ген, наречен „*NTRK*“, и се е разпространил в засегнатия орган или в други органи на тялото или ако операция с цел премахване на рака би довела до тежки усложнения (вижте „Как действа AUGTYRO“ по-долу) и
- сте получили предходно лечение с лекарства, наречени инхибитори на *NTRK*, или
- не сте получавали лечение с лекарства, наречени инхибитори на *NTRK*, и други лечения не са подходящи за Вас.

Как действа AUGTYRO

AUGTYRO действа, като блокира действието на протеини, които не функционират правилно в резултат на промени в гените *NTRK* или *ROS1*, които ги произвеждат. Тези изменени протеини може да доведат до неконтролиран растеж на раковите клетки. Като блокира тези протеини, AUGTYRO може да забави или спре растежа на раковите клетки и може да помогне за свиване на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AUGTYRO

Не приемайте AUGTYRO

- ако сте алергични към репотректиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете AUGTYRO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете AUGTYRO, ако

- наскоро сте изпитали замаяност, загуба на паметта, объркване, халюцинации, промени в психичния статус, загуба на мускулна координация или некоординираност, или нестабилност при ходене.
- някога сте имали други проблеми с белите дробове. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате някакви нови или влошаващи се симптоми, включително задух, кашлица или повишена температура.
- имате анамнеза за счупвания на кости или състояние, което може да повиши риска от счупване на кости.
- ако имате чернодробни проблеми.

Други лекарства и AUGTYRO

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-конкретно, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства за:

- синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН)/инфекция, предизвикана от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) – като ритонавир, саквинавир, ефавиренц;
- гъбични инфекции (противогъбични) – като кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол;
- предотвратяване на гърчове или припадъци (антиепилептици) – като карбамазепин или фенитоин;
- туберкулоза – като рифампицин;
- депресия – като бупропион, флувоксамин или билкови лекарства – жълт кантарион (*Hypericum perforatum*);
- рак – като апалутамид, еверолимус;

- потискане на имунната система или предотвратяване на отхвърлянето от организма на органен трансплант – като сиролимус, такролимус, циклоспорин, сулфасалазин;
- възпалени стави или ставно автоимунно заболяване (ревматоиден артрит) – метотрексат;
- силна болка, като алфентанил, фентанил;
- високо кръвно налягане – като верапамил, нифедипин, фелодипин, валсартан;
- понижаване на холестерола в кръвта – като ловастатин, симвастатин, розувастатин;
- понижаване на нивата на кръвната захар – като репаглинид, толбутамид, метформин;
- стомашен рефлукс (киселини) – като цизаприд, омепразол;
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци – като варфарин, дабигатран етексилат;
- сърдечни проблеми – като дигоксин, едоксабан;
- алергии – като фексофенадин;
- контрацепция – ако използвате хормонални средства за контрацепция, приемани през устата, трябва да използвате също надежден бариерен метод за контрацепция (вижте „Бременност и кърмене“).

AUGTYRO с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрут или севилски портокали по време на лечението с AUGTYRO. Това може да повиши количеството на лекарството в кръвта до ниво, което може да има вреден за Вас ефект.

Бременност и кърмене

Жени и контрацепция

Трябва да избягвате бременност, докато приемате това лекарство, тъй като то може да увреди бебето. Ако можете да забременеете, трябва да използвате високоефективна контрацепция, докато получавате лечение, и за най-малко 2 месеца след спиране на лечението.

Не е известно дали AUGTYRO може да намали ефекта на контрацептивните лекарства (таблетки или имплантирани хормонални контрацептиви). Ако използвате хормонални контрацептиви, трябва да използвате допълнителен надежден нехормонален метод на контрацепция, като бариерен метод (напр. презерватив), за да не забременеете, докато приемате AUGTYRO и за 2 месеца след спиране на лечението.

Говорете с Вашия лекар за подходящите методи на контрацепция за Вас и Вашия партньор.

Мъже и контрацепция

Вашата партньорка трябва да избягва забременяване, докато приемате това лекарство, тъй като то може да увреди бебето. Ако Вашата партньорка може да забременее, трябва да използвате презервативи, докато получавате лечение и за най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

Говорете с Вашия лекар за подходящите методи на контрацепция за Вас и Вашата партньорка.

Бременност

- Не приемайте AUGTYRO, ако сте бременна. Това е така, тъй като лекарството може да увреди Вашето бебе.
- Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще назначи тест за бременност, преди започване на лечението с AUGTYRO.
- Ако забременеете, докато приемате лекарството или 2 месеца след приема на последната доза, незабавно кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство. Това е така, тъй като не е известно дали AUGTYRO преминава в кърмата и следователно би могло да навреди на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

AUGTYRO може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. AUGTYRO може да предизвика:

- замаяност;
- нарушение на равновесието или координацията;
- припаднете (загуба на съзнание);
- усещате умора;
- промени в психическото си състояние, да се чувствате объркани или да виждате несъществуващи неща (халюцинации);
- замъглено зрение.

Ако това се случи, не трябва да шофирате, да карате велосипед или да работите с машини до отзвучаване на симптомите. Говорете с Вашия лекар или фармацевт дали може да шофирате, да карате велосипед или да работите с машини.

AUGTYRO съдържа натрий

AUGTYRO съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате AUGTYRO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е 160 mg веднъж дневно за първите 14 дни, последвана от 160 mg два пъти дневно, докато Вашият лекар Ви даде други указания.

В зависимост от отговора Ви към лечението Вашият лекар може да предложи намаляване на дозата или дори спиране на лечението за кратко време. За да се лекувате с по-ниски дози, може да е необходимо да приемате доза 120 mg (три капсули по 40 mg) или доза 80 mg (две капсули по 40 mg).

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да приемате AUGTYRO

Приемайте AUGTYRO през устата – със или без храна. Поглъщайте всяка капсула цяла. Не отваряйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте съдържанието на капсулите.

Ако сте приели повече от необходимата доза AUGTYRO

Ако сте приели повече от необходимата доза AUGTYRO, говорете с Вашия лекар или незабавно отидете в болница. Вземете със себе си опаковката на лекарството и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете AUGTYRO

Ако сте пропуснали доза или сте повърнали след прием на доза, приемете следващата доза, както Ви е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на AUGTYRO

Не спирайте приема на това лекарство, без първо да разговаряте с Вашия лекар. Важно е да приемате AUGTYRO всеки ден за толкова дълго време колкото Ви е предписал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако забележите някое от следните след прием на AUGTYRO:

- замаяност, обърканост, промени в настроението, халюцинации (виждане на несъществуващи неща) или проблеми с паметта (когнитивни разстройства) или загуба на мускулна координация, некоординираност или нестабилност при ходене (атаксия);
- задух (диспнея), кашлица или повишена температура (пирексия) или нарушения, предизвикващи образуване на ръбцова тъкан в белите дробове;
- ставна, костна болка, деформации или промени в способността за движение, тъй като те може да са признаци на счупвания.

Вашият лекар може да намали дозата, да спре лечението за кратко време или окончателно.

Другите нежелани реакции включват

Възрастни

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на белите дробове;
- понижен брой на здравите червени кръвни клетки, които пренасят кислород в организма (анемия);
- замаяност;
- загуба на мускулна координация, нестабилност при ходене (атаксия);
- значими промени в мисленето (когнитивни разстройства);
- усещания като изтръпване и мравучкане (парестезия);
- възпаление (подуване и зачервяване) или дегенерация на периферните нерви (намират се извън главния и гръбначния мозък), предизвикващо изтръпване, мравучкане, парене (периферна сензорна невропатия);
- нарушения на съня;
- главоболие;
- промени във вкуса (дисгеузия);
- виждане на проблясъци, замъглено зрение, чувствителност към светлина, плуващи мътнини или двойно виждане (зрително нарушение);
- задух;
- кашлица;
- позиви за повръщане (гадене);
- повръщане;
- запек;
- диария;
- мускулна слабост;
- болка в краката и/или ръцете;
- болка в ставите (артралгия);
- мускулна болка (миалгия);
- болка в гърба;
- повишена температура;
- усещане за умора;

- намален апетит;
- подуване на глезените, ходилата и ръцете;
- повишени нива на ензим, присъщ на мускулите (креатинин фосфокиназа) в кръвта;
- повишаване на телото;
- повишени нива на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза или аланин аминотрансфераза.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- повишено ниво на ензим (пикочна киселина) в кръвта (хиперурикемия);
- възпалителни процеси и нарушения, предизвикващи образуване на ръбцова тъкан в белите дробове;
- образуване на течност около белите дробове (плеврален излив);
- болка в корема;
- счупвания на кости;
- повишени нива на чернодробните ензими гама-глутамилтрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта;
- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити;
- понижен брой на белите кръвни клетки;
- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили;
- падане.

Пациенти на възраст 18 години или по-малко

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижен брой на здравите червени кръвни клетки, които пренасят кислород в организма (анемия);
- повишен апетит;
- високи нива на калий в кръвта;
- повишено ниво на ензима (пикочна киселина) в кръвта (хиперурикемия);
- замаяност;
- загуба на координация на мускулите, нестабилност при ходене (атаксия);
- значими промени в мисленето (когнитивни разстройства);
- усещания като изтръпване и мравучкане (парестезия);
- нарушения на съня;
- главоболие;
- промени във вкуса (дисгеузия);
- виждане на проблясъци, замъглено зрение, чувствителност към светлина, плуващи мътнини или двойно виждане (зрително нарушение);
- задух;
- кашлица;
- позиви за повръщане (гадене);
- повръщане;
- запек;
- диария;
- болка в корема;
- счупвания на кости;
- болка в ставите (артралгия);
- повишена температура;
- усещане за умора;
- повишени нива на ензим, присъщ на мускулите (креатинин фосфокиназа) в кръвта;
- повишаване на телото;
- понижен брой на бели кръвни клетки, наречени лимфоцити;
- понижен брой на вид бели кръвни клетки;

- понижен брой на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили;
- повишени нива на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на белите дробове
- възпаление (подуване и зачервяване) или дегенерация на периферните нерви (намират се извън главния и гръбначния мозък), предизвикващо изтръпване, мравучкане, парене (периферна сензорна невропатия);
- образуване на течност около белите дробове (плеврален излив);
- усещания като изтръпване и мравучкане по устните, езика или цялата уста (парестезия на устата), болка в мускулите (миалгия);
- мускулна слабост;
- падане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AUGTYRO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката или блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AUGTYRO

Активно вещество: репотректиниб.

AUGTYRO 40 mg: всяка капсула съдържа 40 mg репотректиниб

AUGTYRO 160 mg: всяка капсула съдържа 160 mg репотректиниб

Други съставки:

- *Капсулно съдържимо:* микрокристална целулоза, натриев лаурил сулфат, кроскармелоза натрий, силициев диоксид, колоиден безводен и магнезиев стеарат (само за 160 mg твърди капсули) (вижте точка 2).
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (E171), брилянтно синьо (E133 – само за 160 mg твърди капсули).
- Печатно мастило (40 mg твърда капсула): шеллак (E904) и индигокармин алуминиев лак (E132).
- Печатно мастило (160 mg твърда капсула): шеллак и титанов диоксид.

Как изглежда AUGTYRO и какво съдържа опаковката

AUGTYRO 40 mg твърди капсули (капсули) са непрозрачни бели капсули с надпис „REP 40“ със синьо мастило.

AUGTYRO 160 mg твърди капсули (капсули) са непрозрачни сини капсули с надпис „REP 160“ с бяло мастило.

AUGTYRO 40 mg се доставя в картонена опаковка, съдържаща една бутилка с 60 или 120 твърди капсули.

AUGTYRO 160 mg е с опаковка в блистер карта, съдържащи 10 твърди капсули. Всяка опаковка съдържа 20 или 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.