

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια
AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg ρεποτρεκτινίμης.

AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 160 mg ρεποτρεκτινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό (καψάκιο)

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 0 (μήκους 21,7 mm), με λευκό αδιαφανές σώμα και κάλυμμα και την ένδειξη «REP 40» τυπωμένη με μπλε μελάνι στο κάλυμμα.

AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 0 (μήκους 21,7 mm), με μπλε αδιαφανές σώμα και κάλυμμα και την ένδειξη «REP 160» τυπωμένη με λευκό μελάνι στο κάλυμμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AUGTYRO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με *ROS1*-θετικό προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Το AUGTYRO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένους συμπαγείς όγκους που εκφράζουν σύντηξη γονιδίων *NTRK*, και

- οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως αναστολέα *NTRK* ή
- δεν έχουν λάβει προηγουμένως αναστολέα *NTRK* και οι θεραπευτικές επιλογές που δεν στοχεύουν το *NTRK* παρέχουν περιορισμένο κλινικό όφελος ή έχουν εξαντληθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με AUGTYRO θα πρέπει να γίνεται από ιατρούς με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Έλεγχος για ROS1

Η επιλογή ασθενών για θεραπεία με ρεποτρεκτινίμη, με βάση τη θετικότητα για ROS1 στον ΜΜΚΠ, θα πρέπει να αξιολογείται με ένα IVD που φέρει σήμανση CE και έχει αντίστοιχη προβλεπόμενη χρήση. Εάν δεν διατίθεται IVD που φέρει σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Έλεγχος για NTRK

Η επιλογή ασθενών για θεραπεία με ρεποτρεκτινίμη, με βάση τη θετικότητα για τη σύντηξη γονιδίων NTRK σε συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να αξιολογείται με ένα IVD που φέρει σήμανση CE και έχει αντίστοιχη προβλεπόμενη χρήση. Εάν δεν διατίθεται IVD που φέρει σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

ROS1-θετικός, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες είναι 160 mg ρεποτρεκτινίμης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και στη συνέχεια 160 mg ρεποτρεκτινίμης δύο φορές ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συμπαγείς όγκοι, θετικοί σε σύντηξη γονιδίων NTRK

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 12 ετών είναι 160 mg ρεποτρεκτινίμης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και στη συνέχεια 160 mg ρεποτρεκτινίμης δύο φορές ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παράλειψη δόσης

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση ή κάνει εμετό οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη μιας δόσης, οι επόμενες δόσεις πρέπει να συνεχιστούν κανονικά όπως έχουν συνταγογραφηθεί. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις ταυτόχρονα.

Τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1: Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνταγογραφημένη δόση	Μείωση της δόσης	
	Πρώτη εκδήλωση	Δεύτερη εκδήλωση
160 mg μία φορά ημερησίως	120 mg μία φορά ημερησίως	80 mg μία φορά ημερησίως
160 mg δύο φορές ημερησίως	120 mg δύο φορές ημερησίως	80 mg δύο φορές ημερησίως

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα	Μη ανεκτές 2ου βαθμού	- Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε βαρύτητα 1ου ή μικρότερου βαθμού ή στην αρχική κατάσταση. - Συνέχιση στην ίδια ή σε μειωμένη δόση, όπως ενδείκνυται κλινικά.
	3ου βαθμού	- Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε βαρύτητα 1ου ή μικρότερου βαθμού ή στην αρχική κατάσταση. - Συνέχιση σε μειωμένη δόση.
	4ου βαθμού	Μόνιμη διακοπή.
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα	Οποιοδήποτε βαθμού	- Προσωρινή διακοπή επί πιθανολογούμενης ILD/πνευμονίτιδας. - Οριστική διακοπή επί επιβεβαιωμένης ILD/πνευμονίτιδας.
Άλλες κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Μη ανεκτές 2ου βαθμού	- Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε βαρύτητα 1ου ή μικρότερου βαθμού ή στην αρχική κατάσταση. - Συνέχιση στην ίδια ή σε μειωμένη δόση εάν σημειωθεί υποχώρηση εντός 4 εβδομάδων.
	3ου ή 4ου βαθμού	- Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση ή τη βελτίωση της ανεπιθύμητης ενέργειας έως την ανάρρωση ή τη βελτίωση σε βαρύτητα 1ου βαθμού ή στην αρχική κατάσταση. - Συνέχιση στην ίδια ή σε μειωμένη δόση εάν σημειωθεί υποχώρηση εντός 4 εβδομάδων. - Μόνιμη διακοπή εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων. - Μόνιμη διακοπή για υποτροπιάζοντα συμβάντα 4ου βαθμού.

*Προσδιορισμός του βαθμού σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI) 4.0

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το AUGTYRO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ ή $\text{AST} > \text{ULN}$) Το AUGTYRO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3 \times \text{ULN}$) ή σοβαρή (ολική χολερυθρίνη $> 3 \times \text{ULN}$) ηπατική δυσλειτουργία και το AUGTYRO δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUGTYRO σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με ROS1-θετικό MMKP δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του AUGTYRO σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών με NTRK-θετικούς συμπαγείς όγκους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα

δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το AUGTYRO προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται, να θρυμματίζονται, να μασούνται και τα περιεχόμενα του καψακίου δεν πρέπει να διαλύονται.

Το AUGTYRO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με γκρέιπφρουτ, χυμό γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αποτελεσματικότητα σε διάφορους τύπους όγκου

Το όφελος του AUGTYRO έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες μονού σκέλους με ενήλικους ασθενείς (N = 88) των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν σύντηξη γονιδίων *NTRK*. Οι ευνοϊκές επιδράσεις του AUGTYRO έχουν αποδειχθεί με βάση το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και τη διάρκεια της ανταπόκρισης σε έναν περιορισμένο αριθμό τύπων όγκου. Η επίδραση μπορεί να είναι ποσοτικά διαφορετική ανάλογα με τον τύπο του όγκου και τις συνυπάρχουσες γονιδιακές μεταλλάξεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Έχει αναφερθεί ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών στο ΚΝΣ σε ασθενείς που έλαβαν AUGTYRO, συμπεριλαμβανομένων ζάλης, αταξίας και γνωσιακών διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτούς τους κινδύνους της θεραπείας με το AUGTYRO, καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα, εάν παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.7). Η θεραπεία με το AUGTYRO θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια ή σε μειωμένη δόση εφόσον υπάρξει βελτίωση ή να διακοπεί οριστικά αναλόγως της βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα ILD/πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, συριγμό, πόνο ή σφίξιμο στον θώρακα και αιμόπτυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα που παραπέμπουν σε ILD/πνευμονίτιδα. Η θεραπεία με το AUGTYRO θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD/πνευμονίτιδα και να διακοπεί οριστικά εάν επιβεβαιωθεί ILD/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σκελετικά κατάγματα

Έχουν αναφερθεί σκελετικά κατάγματα σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με AUGTYRO σε διάφορες κλινικές μελέτες. Σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς, ορισμένα κατάγματα προκλήθηκαν από πτώση ή άλλο τραυματισμό στην προσβεβλημένη περιοχή. Σε ορισμένους ασθενείς αναφέρθηκαν ακτινογραφικές ανωμαλίες που υποδήλωναν πιθανή συμμετοχή του όγκου. Σε ενήλικους και σε παιδιατρικούς ασθενείς, τα περισσότερα κατάγματα ήταν κατάγματα των κάτω άκρων (πχ. περόνης, κνήμης ή άκρου ποδός). Οι ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα

καταγμάτων (π.χ. άλγος, αλλαγές στην κινητικότητα, παραμόρφωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν αμέσως.

Ηπατοτοξικότητα

Έχει αναφερθεί φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων ALT, AST και χολερυθρίνης, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το AUGTYRO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το AUGTYRO δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω δυνητικού κινδύνου υπερέκθεσης και αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Το AUGTYRO μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το AUGTYRO. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUGTYRO και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Το AUGTYRO μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών με συστηματική δράση, συμπεριλαμβανομένων των από στόματος αντισυλληπτικών (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Οι άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το AUGTYRO και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση του AUGTYRO σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A/P-gr αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ρεποτρεκτινίμης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5), κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A/P-gr πρέπει να αποφεύγεται.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUGTYRO, πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση γκρέιπφρουτ και προϊόντων γκρέιπφρουτ.

Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A/P-gr μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρεποτρεκτινίμης (βλ. παράγραφο 4.5), κάτι που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του AUGTYRO και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Έκδοχα

Το AUGTYRO περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σύμφωνα με δεδομένα *in vitro*, η ρεποτρεκτινίμπη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr.

Επίδραση άλλων παραγόντων στη ρεποτρεκτινίμπη

Επίδραση αναστολέων CYP3A4 και αναστολέων P-gr στη ρεποτρεκτινίμπη

Η συγχορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων ιτρακοναζόλης (ένας ισχυρός αναστολέας των CYP3A4 και P-gr) με μία εφάπαξ δόση 80 mg της ρεποτρεκτινίμπης αύξησε την AUC_{0-inf} της ρεποτρεκτινίμπης κατά 5,9-φορές και την C_{max} κατά 1,7-φορές. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 ή της P-gr (όπως, ενδεικτικά, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη, φλουβοξαμίνη, γκρέιπφρουτ ή νεράντζια) αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ρεποτρεκτινίμπης στο πλάσμα και, συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση επαγωγέων CYP3A4 και P-gr στη ρεποτρεκτινίμπη

Η συγχορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων ριφαμπικίνης (ένας ισχυρός επαγωγέας των CYP3A4 και P-gr) με μία εφάπαξ δόση 160 mg ρεποτρεκτινίμπης μείωσε την AUC_{0-inf} της ρεποτρεκτινίμπης κατά 92% και την C_{max} κατά 79%. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 ή της P-gr (όπως, ενδεικτικά, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο [St. John's Wort-*Hypericum perforatum*], απαλουταμίδη, ριτοναβίρη) μειώνει τις συγκεντρώσεις της ρεποτρεκτινίμπης στο πλάσμα και, συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της ρεποτρεκτινίμπης σε άλλους παράγοντες

Επίδραση της ρεποτρεκτινίμπης σε υποστρώματα του CYP3A4

Η ρεποτρεκτινίμπη είναι μέτριος επαγωγέας του CYP3A4. Η συγχορήγηση 160 mg ρεποτρεκτινίμπης άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες και κατόπιν δύο φορές ημερησίως επί 7 ημέρες μείωσε την AUC_{0-inf} κατά 69% και την C_{max} κατά 48% μίας εφάπαξ από στόματος δόσης μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν υποστρώματα του CYP3A4 (όπως, ενδεικτικά, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, φαιντανύλη, τακρόλιμους, αλφαιντανύλη, σιρόλιμους, εβερόλιμους, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη) χορηγούνται ταυτόχρονα με ρεποτρεκτινίμπη, λόγω του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας.

Επίδραση της ρεποτρεκτινίμπης σε υποστρώματα του CYP2B6

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η ρεποτρεκτινίμπη είναι επαγωγέας του CYP2B6. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6 (όπως, ενδεικτικά, βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη) μπορεί να μειώσει τα επίπεδα έκθεσής τους.

Επίδραση της ρεποτρεκτινίμπης σε υποστρώματα ενζύμων που ρυθμίζονται από PXR

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η ρεποτρεκτινίμπη μπορεί να προκαλέσει επαγωγή των ενζύμων που ρυθμίζονται από τον υποδοχέα pregnane X (PXR), στα οποία περιλαμβάνονται τα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και UGT. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ότι η ρεποτρεκτινίμπη αναστέλλει τα CYP2C8, CYP2C9 και UGT1A1. Η *in vivo* καθαρή επαγωγική και ανασταλτική επίδραση ή η κλινική συνάφεια δεν είναι γνωστά. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19 (όπως, ενδεικτικά, ρεπαγλινίδη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη ή ομεπραζόλη) ενδέχεται να μεταβάλλει τα επίπεδα έκθεσής τους.

Επίδραση της ρεποτρεκτινίμπης σε άλλα υποστρώματα μεταφορέων

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεποτρεκτινίμπη αναστέλλει την P-gr, την πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP), το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1), την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1) και την MATE2-K. Η συγχορήγηση του AUGTYRO με ευαίσθητα υποστρώματα P-gr (όπως, ενδεικτικά, ετεξλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, εδοξαμπάνη ή φεξοφεναντίνη), BCRP (όπως, ενδεικτικά, μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη), OATP1B1 (όπως, ενδεικτικά, βαλσαρτάνη,

στατίνες), MATE1 ή MATE2-K (όπως, ενδεικτικά, μετοφορμίνη) ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσής τους. Η κλινική συνάφεια δεν είναι γνωστή.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Η ρεποτρεκτινίμη είναι μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 και μπορεί να μειώσει τα επίπεδα έκθεσης της προγεστίνης ή των οιστρογόνων σε βαθμό που θα μπορούσε να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών με συστηματική δράση, συμπεριλαμβανομένων των από στόματος αντισυλληπτικών. Συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση συνιστάται να χρησιμοποιούν μια μέθοδο φραγμού αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το AUGTYRO.

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUGTYRO και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Το AUGTYRO μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών με συστηματική δράση, συμπεριλαμβανομένων των από στόματος αντισυλληπτικών. Εάν χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν μια επιπλέον αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι άνδρες ασθενείς που έχουν γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του AUGTYRO.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του AUGTYRO σε εγκύους. Με βάση τις μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, η ρεποτρεκτινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε εγκύους. Το AUGTYRO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας επιβάλλει τη θεραπεία με AUGTYRO. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεποτρεκτινίμη ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με AUGTYRO και για 10 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη ρεποτρεκτινίμη (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της ρεποτρεκτινίμης στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το AUGTYRO έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με πιθανές επιδράσεις στο ΚΝΣ και τις διαταραχές της όρασης που προκαλούνται από το AUGTYRO, καθώς αυτές οι επιδράσεις ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χρησιμοποιούν μηχανήματα εάν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ και διαταραχές της όρασης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ο πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες ήταν ζάλη (65%), δυσγευσία (57%), δυσκοιλιότητα (39%), παραισθησία (39%), αναιμία (38%) και δύσπνοια (31%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (6,2%), δύσπνοια (3,5%), πλευριτική συλλογή (3,0%), πυρεξία (1,2%), μυϊκή αδυναμία (1,1%), αναιμία (1,1%) και πνευμονίτιδα (1,1%). Ανεπιθύμητες ενέργειες ≥ 3 ου βαθμού παρουσιάστηκαν στο 43% των ασθενών και οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν αναιμία (8,8%), δύσπνοια (6,7%), πνευμονία (5,7%), αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος (3,4%), αυξημένο σωματικό βάρος (3,2%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (2,7%), πλευριτική συλλογή (2,3%) και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (2,1%). Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας έγινε στο 6,2% των ασθενών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι Πίνακες 3 και 4 συνοψίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με το AUGTYRO στη μελέτη TRIDENT-1 σε ενήλικες ($n = 565$) και στη μελέτη CARE ($n = 38$) που περιελάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία / οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Εκτός εάν δηλώνεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων από όλες τις αιτίες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στο AUGTYRO με διάμεση διάρκεια 7,6 μηνών στην κλινική μελέτη. Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με την κύρια κλινική μελέτη.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ενήλικους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO

		% συμβάντων κάθε βαθμού	% συμβάντων ≥ 3 ου βαθμού
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές	πνευμονία	10,3	5,7
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία	38,1	8,8
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Συχνές	υπερουριχαιμία ^a	5,0	0,7

Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	ζάλη ^β	65,5	3,2
	αταξία ^γ	29,0	0,5
	γνωσιακές διαταραχές ^δ	22,3	1,2
	παραισθησία ^ε ,	39,1	0,7
	περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^{στ}	20,2	1,1
	διαταραχές του ύπνου ^ζ	17,3	0,2
	κεφαλαλγία	20,0	0,4
	δυσγευσία ^η	56,5	0
Διαταραχές του οφθαλμού			
Πολύ συχνές	διαταραχές της όρασης ^θ	14,2	0,5
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια	31,3	6,7
	βήχας	18,9	0,2
Συχνές	πνευμονίτιδα ^ι	3,2	0,9
	πλευριτική συλλογή	7,1	2,3
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	ναυτία	20,7	1,2
	έμετος	14,5	1,1
	δυσκοιλιότητα	39,3	0,2
	διάρροια	15,0	0,9
Συχνές	κοιλιακό άλγος	7,3	0,5
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυϊκή αδυναμία	21,6	1,9
	άλγος σε άκρο	11,9	0,4
	αρθραλγία	15,2	0,4
	μυαλγία	12,2	0,5
	οσφυαλγία	10,1	0,5
Συχνές	σκελετικά κατάγματα ^{ια}	3,5	0,5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Πολύ συχνές	πυρεξία	12,7	0,7
	κόπωση	24,8	1,2
	μειωμένη όρεξη	11,3	0,4
	οίδημα περιφερικό	11,7	0

Διερευνήσεις			
Πολύ συχνές	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	17,5	3,4
	αυξημένο σωματικό βάρος	14,7	3,2
	αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	22,1	1,9
	αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	20,9	2,7
Συχνές	μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων	4,6	1,6
	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	9,0	0,9
	μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	8,0	2,1
	αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	6,7	1,2
	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	8,3	1,1
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Συχνές	καθοδική κίνηση	4,6	0,5

^a Υπερουριχαιμία (υπερουριχαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα)

^β Ζάλη (ζάλη, ίλιγγος, ορθοστατική ζάλη, ζάλη κατά την προσπάθεια, ίλιγγος θέσης)

^γ Αταξία (αταξία, διαταραχή βάδισης, διαταραχή ισορροπίας, παρεγκεφαλιδική αταξία, μη φυσιολογικός συντονισμός, νυσταγμός)

^δ Γνωσιακές διαταραχές (εξασθένιση της μνήμης, διαταραχή της προσοχής, γνωσιακή διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα, αμνησία, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερδραστικότητας, αφασία, τροποποιημένη κατάσταση συνείδησης, καταστολή επιπέδου συνείδησης, βραδυψυχισμός, παραληρητική ιδέα, δυσγραφία, ψευδαίσθηση, νοητική αναπηρία, ψυχική διαταραχή, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, νευρολογική αντιρρόπηση)

^ε Παιραιοσθία (παιραιοσθία, υπαισθησία, δυσαισθησία, αίσθημα καύσου, αναισθησία, μυρμήγκιασμα)

^{στ} Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια)

^ζ Διαταραχές ύπνου (υπνηλία, αϋπνία, υπερυπνία, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, ναρκοληψία, σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, αναπνοή ρεγχάζουσα)

^η Δυσγευσία (δυσγευσία, διαταραχή γεύσης, αγευσία, αισθητηριακή διαταραχή, αλλοδυνία, υπογευσία, αισθητηριακή απώλεια)

^θ Διαταραχές όρασης (όραση θαμπή, ελάττωση της όρασης, ξηρός οφθαλμός, φωτοφοβία, έλλειμμα οπτικού πεδίου, επιπεφυκίτιδα, διπλωπία, άλγος του οφθαλμού, οίδημα περικογχικό, ασθενωπία, καταρράκτης, αιμάτωμα του οφθαλμού, αντίδραση λόγω φωτοευαισθησίας, μειωμένη οπτική οξύτητα, μυοψίες, βλεφαρόσπασμος, καταρράκτης πυρηνικός, χρωματοψία, λοίμωξη του οφθαλμού, οίδημα οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, διαταραχή του βλεφάρου, τραυματισμός βλεφάρου, κνησμός βλεφάρων, γλαύκωμα, ιριδοκυκλίτιδα, μυωπία, νυκταλωπία, έρπης ζωστήρας οφθαλμικός, οίδημα του κόγχου)

^ι Πνευμονίτιδα (πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια)

^{ια} Σκελετικά κατάγματα (κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα πλευράς, παθολογικό κάταγμα, κάταγμα κοτύλης, κάταγμα ποδοκνημικής, κάταγμα του μηριαίου οστού, κάταγμα περόνης, κάταγμα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, κάταγμα στέρνου, κάταγμα άνω άκρου)

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≤ 18 ετών που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO στη μελέτη CARE*

		% συμβάντων κάθε βαθμού	% συμβάντων ≥ 3ου βαθμού
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	πνευμονία	5,3	2,6
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία	50,0	15,8
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	αυξημένη όρεξη	13,2	0
	υπερκαλιαιμία	10,5	0

	υπερουριχαιμία ^α	15,8	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	ζάλη	21,1	0
	αταξία ^β	15,8	0
	γνωσιακές διαταραχές ^γ	10,5	0
	παραισθησία	13,2	0
	διαταραχές ύπνου ^δ	18,4	2,6
	κεφαλαλγία	31,6	0
	δυσγευσία ^ε	26,3	0
Συχνές	περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^{στ}	5,3	0
Διαταραχές του οφθαλμού			
Πολύ συχνές	διαταραχές της όρασης ^ζ	10,5	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Πολύ συχνές	δύσπνοια	15,8	2,6
	βήχας	26,3	0
Συχνές	πλευριτική συλλογή	5,3	2,6
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	ναυτία	28,9	0
	έμετος	21,1	0
	δυσκοιλιότητα	39,5	2,6
	διάρροια	18,4	5,3
	κοιλιακό άλγος	15,8	2,6
Συχνές	στοματική παραισθησία	7,9	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	σκελετικά κατάγματα ^η	18,4	5,3
	αρθραλγία	10,5	0
Συχνές	μυαλγία	7,9	0
	μυϊκή αδυναμία	7,9	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Πολύ συχνές	πυρεξία	26,3	0
	κόπωση	36,8	2,6
Διερευνήσεις			
Πολύ συχνές	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	15,8	0
	αυξημένο σωματικό βάρος	26,3	15,8
	μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων	18,4	0
	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	23,7	0
	μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	21,1	2,6
	αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	23,7	2,6
	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	13,2	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Συχνές	καθοδική κίνηση	7,9	0

^α Υπερουριχαιμία (υπερουριχαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα)

^β Αταξία (διαταραχή βάδισης, αταξία)

^γ Γνωσιακές διαταραχές (αφασία, συγχυτική κατάσταση, εξασθένηση της μνήμης, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερδραστηριότητας, καταστολή επιπέδου συνείδησης)

^δ Διαταραχές ύπνου (υπνηλία, αύπνια, σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας)

^ε Δυσγευσία (δυσγευσία, αλλοδυνία)

^{στ} Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια)

^ζ Διαταραχές της όρασης (όραση θαμπή, άλγος του οφθαλμού, ομώνυμη ημιανοψία, φωτοφοβία, ελάττωση της όρασης)

^η Σκελετικά κατάγματα (κάταγμα ποδοκνημικής, κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα καταπόνησης, κάταγμα περόνης, κάταγμα, κάταγμα της κνήμης)

* Οι συχνότητες περιλαμβάνουν δεδομένα από δύο ενήλικους ασθενείς

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ζάλη

Μεταξύ των 565 ενηλίκων ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση AUGTYRO στη μελέτη TRIDENT-1, αναφέρθηκε ζάλη (συμπεριλαμβάνονται ζάλη, ίλιγγος, ορθοστατική ζάλη, ζάλη κατά την προσπάθεια και ίλιγγος θέσης) σε 65,5% (370/565) των ασθενών. Ζάλη 3ου βαθμού αναφέρθηκε στο 3,2% (18/565) των ασθενών.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 7 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 2,1 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 187 ασθενείς (50,5%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 40,0 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 323,6+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 11,5% (65/565) των ασθενών και στο 10,3% (58/565) απαιτήθηκε διακοπή του AUGTYRO λόγω ζάλης.

Αταξία

Αναφέρθηκε αταξία (συμπεριλαμβάνεται αταξία, διαταραχές βάδισης, διαταραχή ισορροπίας, παρεγκεφαλιδική αταξία και μη φυσιολογικός συντονισμός) στο 29,0% (164/565) των ασθενών. Αταξία 3ου βαθμού αναφέρθηκε στο 0,5% (3/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 17 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 3,1 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 85 ασθενείς (51,8%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 28,4 εβδομάδες (εύρος: 0,4+ εβδομάδες έως 257,6+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 7,6% (43/565) των ασθενών, στο 5,0% (28/565) απαιτήθηκαν διακοπές της δόσης και το 0,2% (1/565) διέκοψε το AUGTYRO λόγω αταξίας.

Γνωσιακές διαταραχές

Γνωσιακές διαταραχές αναφέρθηκαν στο 22,3% (126/565) των ασθενών. Οι γνωσιακές διαταραχές περιλάμβαναν εξασθένηση της μνήμης (12,2%), διαταραχή της προσοχής (10,3%), γνωσιακή διαταραχή (6,2%), συγχυτική κατάσταση (2,1%), παραλήρημα (1,2%), αμνησία (0,9%), διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερδραστηριότητας, αφασία (0,7% καθεμία), μειωμένο επίπεδο συνείδησης (0,5%), τροποποιημένη κατάσταση συνείδησης, νευρολογική αντιρρόπηση (0,4% καθεμία), βραδυψυχισμό, παραληρητική ιδέα, δυσγραφία, ψευδαισθήσεις, νοητική αναπηρία, ψυχική διαταραχή και μεταβολές της νοητικής κατάστασης (0,2% καθεμία). Γνωσιακές διαταραχές 3ου βαθμού αναφέρθηκαν στο 1,2% (7/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση των γνωσιακών διαταραχών ήταν 37 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 2,1 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 56 ασθενείς (44,4%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 69,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 235,7+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 1,9% (11/565) των ασθενών, στο 1,6% (9/565) απαιτήθηκε διακοπή της δόσης και το 0,9% (5/565) των ασθενών διέκοψε το AUGTYRO λόγω γνωσιακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών στο ΚΝΣ ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς μεταστάσεις στο ΚΝΣ.

Σκελετικά κατάγματα

Σκελετικά κατάγματα (συμπεριλαμβάνονται κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα πλευράς, παθολογικό κάταγμα, κάταγμα κοτύλης, κάταγμα ποδοκνημικής, κάταγμα του μηριαίου οστού, κάταγμα περόνης, κάταγμα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, κάταγμα στέρνου, κάταγμα άνω άκρου) αναφέρθηκαν στο 3,5% (20/565) των ασθενών. Σκελετικά κατάγματα 3ου βαθμού αναφέρθηκαν στο 0,4% (2/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 5,6 μήνες (εύρος: 10 ημέρες έως 2,5 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 10 ασθενείς (50,0%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 40 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 220,9+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 0,7% (4/565) των ασθενών. Απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή της δόσης του AUGTYRO στο 0,2% (1/565) των ασθενών λόγω σκελετικών καταγμάτων.

Σκελετικά κατάγματα (συμπεριλαμβάνονται κάταγμα ποδοκνημικής, κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα, κάταγμα καταπόνησης, κάταγμα της κνήμης και κάταγμα περόνης) αναφέρθηκαν στο 18,4% (7/38) των παιδιατρικών ασθενών. Σκελετικά κατάγματα 3ου βαθμού αναφέρθηκαν στο 5,3% (2/38) των

παιδιατρικών ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 25 ημέρες έως 16,9 μήνες). Υποχώρηση σημειώθηκε στο 57,1% (4/7) των ασθενών με χρόνο έως την υποχώρηση 10 ημέρες-6,7 μήνες. Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 10,5% (4/38) των ασθενών. Απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή της δόσης του AUGTYRO στο 2,6% (1/38) των παιδιατρικών ασθενών λόγω σκελετικών καταγμάτων.

ILD/πνευμονίτιδα

Μεταξύ των 565 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO, αναφέρθηκε ILD/πνευμονίτιδα στο 3,2% (18/565) των ασθενών. ILD/πνευμονίτιδα 3ου βαθμού αναφέρθηκε στο 0,9% (5/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 56 ημέρες (18 ημέρες έως 11,7 μήνες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 12 ασθενείς (66,7%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 7,4 εβδομάδες (εύρος: 0,6 εβδομάδες έως 67,7 εβδομάδες). Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 1,4% (8/565) των ασθενών, στο 0,5% (3/565) απαιτήθηκε μείωση της δόσης και το 0,9% (5/565) των ασθενών διέκοψε μόνιμα το AUGTYRO λόγω ILD/πνευμονίτιδας.

Δύσπνοια

Μεταξύ των 565 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO, αναφέρθηκε δύσπνοια στο 31,3% (177/565) των ασθενών. Δύσπνοια 3ου βαθμού αναφέρθηκε στο 5,1% (29/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση δύσπνοιας ήταν 43 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 2,1 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 75 ασθενείς (42,4%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 35,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1 εβδομάδες έως 269,1+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 1,6% (9/565) των ασθενών, στο 6,5% (37/565) απαιτήθηκαν προσωρινές διακοπές της δόσης και το 1,1% (6/565) χρειάστηκε να διακόψουν το AUGTYRO λόγω δύσπνοιας.

Ηπατοτοξικότητα

Μεταξύ των 565 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO, παρουσιάστηκε αυξημένη τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) στο 22,1% (125/565) των ασθενών, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) στο 20,9% (118/565) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης 3ου βαθμού αυξημένης ALT στο 1,8% (10/565) και αυξημένης AST στο 2,5% (14/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 19 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 2,9 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 120 ασθενείς (78,9%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 5 εβδομάδες (0,7+ εβδομάδες έως 92,0+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 3% (17/565) των ασθενών και στο 1,2% (7/565) των ασθενών απαιτήθηκε μείωση της δόσης.

Διαταραχή της όρασης

Μεταξύ των 565 ασθενών που έλαβαν AUGTYRO, παρατηρήθηκαν μεταβολές της όρασης στο 14,2% (80/565) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης 3ου βαθμού διαταραχής της όρασης στο 0,5% (3/565). Οι διαταραχές της όρασης περιελάμβαναν θάμβος οράσεως (θαμπή όραση) (4,1%), ελάττωση της όρασης (2,3%), ξηρό οφθαλμό (1,6%). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 34 ασθενείς (42,5%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 0,1 εβδομάδες έως 226,9+ εβδομάδες. Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 1,2% (7/565) των ασθενών, στο 0,2% (1/565) απαιτήθηκε μείωση της δόσης και το 0,2% (1/565) των ασθενών διέκοψε μόνιμα το AUGTYRO λόγω διαταραχών της όρασης.

Μυϊκή αδυναμία

Το AUGTYRO μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία με ή χωρίς αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK). Μεταξύ των 565 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AUGTYRO, αναφέρθηκε μυϊκή αδυναμία στο 21,6% (122/565) των ασθενών και 3ου βαθμού μυϊκή αδυναμία στο 1,9% (11/565) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση μυϊκής αδυναμίας ήταν 39 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 3,4 έτη). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 49 ασθενείς (40,2%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 86,6 εβδομάδες (0,3 εβδομάδες έως 236,6+ εβδομάδες). Απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 5,5% (31/565) των ασθενών, στο 4,8% (27/565) απαιτήθηκε μείωση της δόσης και το 0,9% (5/565) των ασθενών διέκοψε μόνιμα το AUGTYRO λόγω μυϊκής αδυναμίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του AUGTYRO αξιολογήθηκε σε 38 παιδιατρικούς ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 22 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών, 14 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 12-17 ετών και

2 ασθενών ηλικίας ≥ 18 ετών) με προχωρημένους ή μεταστατικούς όγκους που παρουσίαζαν σύντηξη γονιδίων *ALK*, *ROS1* ή *NTRK1-3* στην ανοιχτής επισήμανσης, φάσης I/II, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη CARE πολλαπλών κοόρτεων. Από τους 14 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών, 7 ασθενείς ήταν *NTRK*-θετικοί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμες σε συχνότητα και ένταση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, εκτός από σκελετικά κατάγματα τα οποία παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς (18,4%) σε σύγκριση με ενήλικες (3,5%). Δεν υπήρξαν εμφανείς διαφορές στο φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε ενήλικες και στον παιδιατρικό πληθυσμό και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που αναφέρονται στον ενήλικο πληθυσμό μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε παιδιά και εφήβους. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν δυσκοιλιότητα, κόπωση και κεφαλαλγία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ≥ 3 ου βαθμού σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν αυξημένο σωματικό βάρος, διάρροια και σκελετικά κατάγματα.

Ηλικιωμένοι

Από τους 565 ασθενείς που έλαβαν AUGTYRO το 25% ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και το 6% ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοια για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών και για ασθενείς ≥ 65 ετών. Οι συχνότερες σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερες σε ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών (48%) και ≥ 75 ετών (63%) σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν πνευμονία, δύσπνοια και πλευριτική συλλογή. Το ποσοστό οριστικής διακοπής ήταν υψηλότερο σε ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών (16%) και ≥ 75 ετών (23%) σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών (9%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με το AUGTYRO. Δεν έχουν τεκμηριωθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να παρέχουν συμπτωματική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX28

Μηχανισμός δράσης

Η ρεποτρεκτινίμη είναι αναστολέας της πρωτο-ογκογονικής τυροσινικής πρωτεϊνικής κινάσης *ROS1*, των τυροσινικών κινασών των υποδοχέων τροπομυοσίνης (TRK) TRKA, TRKB, TRKC και της κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (*ALK*), με τιμές IC₅₀ της τάξης των 0,05 έως 1,04 nM.

Οι πρωτεΐνες σύντηξης που περιλαμβάνουν περιοχές *ROS1* ή TRK μπορούν να υποκινήσουν δυναμική καρκινογένεσης μέσω της υπερενεργοποίησης των καθοδικών οδών κυτταρικής

σηματοδότησης, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων. Η ρεποτρεκτινίμη έχει δείξει *in vitro* και *in vivo* αναστολή του πολλαπλασιασμού κυττάρων διαφόρων ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών που εκφράζουν τα στοχευόμενα ογκογονίδια σύντηξης *ROS1*, *TRKA*, *TRKB*, *TRKC*, καθώς και τις αντίστοιχες μεταλλάξεις τους (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, *TRKA*^{G595R}, *TRKB*^{G639R}, *TRKC*^{G623R}). Η ρεποτρεκτινίμη προσδένεται εντός των ορίων του θύλακα δέσμευσης ATP και αποφεύγει την στερεοχημική παρεμπόδιση τόσο από μεταλλάξεις στην περιοχή solvent-front (μέτωπο του διαλύτη) όσο και από εναρκτήριες μεταλλάξεις στην περιοχή gatekeeper (κατάλοιπο-φύλακας).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η ανάλυση δεδομένων ΗΚΓ στη μελέτη φάσης 2 TRIDENT-1 από 334 ασθενείς που έλαβαν AUGTYRO στη συνιστώμενη δόση (άγνωστη γευματική κατάσταση) έδειξε ότι το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% (CI) της μέσης μεταβολής του QTcF από την αρχική τιμή (ΔQTcF) υπερέβη τα 10 χιλιοστά του δευτερολέπτου (ms) για μερικές εκτιμήσεις χρονικών σημείων, αλλά παρέμεινε < 20 ms.

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο παράτασης του QTc δεν εντάχθηκαν στη μελέτη TRIDENT-1.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ρεποτρεκτινίμης αξιολογήθηκε σε ενήλικους ασθενείς με συμπαγείς όγκους που παρουσίαζαν αναδιατάξεις *ROS1* ή *NTRK1-3* σε μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους, φάσης I/II κλινική μελέτη πολλαπλών κοόρτεων (TRIDENT-1). Οι ασθενείς έλαβαν ρεποτρεκτινίμη σε διάφορες δόσεις και σχήματα χορήγησης (156 [91%] έλαβαν ρεποτρεκτινίμη 160 mg από στόματος μία φορά ημερησίως για τις πρώτες 14 ημέρες θεραπείας και στη συνέχεια 160 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR), βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει BICR κατά RECIST έκδ.1.1 και η συνολική επιβίωση (OS). Η ενδοκρανιακή ανταπόκριση σύμφωνα με τροποποιημένα κριτήρια RECIST έκδ.1.1 αξιολογήθηκε βάσει BICR. Απεικονιστικοί έλεγχοι του όγκου διενεργούνταν κάθε 8 εβδομάδες.

ROS1-θετικός MMKII

Η αποτελεσματικότητα της ρεποτρεκτινίμης αξιολογήθηκε σε μια υποομάδα ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό *ROS1*-θετικό MMKII, οι οποίοι συγκεντρώθηκαν από τη φάση I/II της μελέτης TRIDENT-1. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση λειτουργικότητας ≤ 1 κατά ECOG και μετρήσιμη νόσο κατά τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1, υπό παρακολούθηση για ≥ 8 μήνες από την πρώτη δόση. Η παρουσία συντήξεων *ROS1* σε δείγματα όγκου προσδιορίστηκε προοπτικά σε τοπικά εργαστήρια με τη χρήση δοκιμασιών αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS), αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή φθορίζουσας υβριδοποίησης *in situ* (FISH). Όλοι οι όγκοι που προσδιορίστηκαν ως *ROS1*-θετικοί μέσω τοπικών δοκιμασιών FISH έπρεπε να επιβεβαιωθούν από το κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση αναλυτικά επικυρωμένης δοκιμασίας NGS. Η παρουσία συντήξεων *ROS1* προσδιορίστηκε με NGS στο 57%, με FISH στο 22% και με PCR στο 21% των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για βλάβες του ΚΝΣ κατά την έναρξη.

Μεταξύ των 121 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα του *ROS1*, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 28 – 93), ενώ το 23% και το 5% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 75 ετών και άνω, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ατόμων ήταν γυναίκες (56%), ασιατικής (60%) ή λευκής (30%) φυλής και δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (63%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (38%) και 1 (62%). Κατά την έναρξη, το 92% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο, το 25% των ασθενών είχε μεταστάσεις στο ΚΝΣ βάσει BICR, το 97% των ασθενών είχε

αδενοκαρκίνωμα και το 26% των ασθενών είχε προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Μεταξύ των 107 ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως 1 TKI του ROS1 (κριζοτινίμπη 77%, εντρεκτινίμπη 21% και σεριτινίμπη 3%) χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 33-81), ενώ το 29% και το 8% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 75 ετών και άνω, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ατόμων ήταν γυναίκες (74%), ασιατικής (42%) ή λευκής (49%) φυλής, δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές (68%) και είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη 0 (34%) και 1 (66%). Κατά την έναρξη, το 98% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο, το 40% των ασθενών είχε μεταστάσεις στο ΚΝΣ βάσει BICR και το 96% είχε αδενοκαρκίνωμα.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα για αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ROS1-θετικό MMΚΠ βάσει BICR

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα του ROS1 (N = 121)	Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα του ROS1 (N = 107)
Επιβεβαιωμένο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, % (95% CI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης N (%)	15 (12)	8 (8)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης N (%)	78 (65)	44 (41)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (mDOR) σε μήνες (95% CI)	33,6 (25,5, M/E)	14,8 (7,6, M/E)
Εύρος (μήνες)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 12 μήνες, % (95% CI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 18 μήνες, % (95% CI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 24 μήνες, % (95% CI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

Τα ορόσημα DOR βασίστηκαν σε εκτιμήσεις K-M.
Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης ήταν 7 μήνες.
Το + υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση.
M/E: Μη Εκτιμήσιμο

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,84 μήνες (εύρος 1,5, 7,4) για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως TKI και 1,84 μήνες (εύρος 1,6, 22,1) για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως TKI.

Μεταξύ των 121 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως TKI, οι 14 είχαν μετρήσιμες μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη βάσει BICR (4 ασθενείς είχαν παρέμβαση στο ΚΝΣ εντός 60 ημερών από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης) και παρατηρήθηκε ενδοκρανιακή ανταπόκριση σε 12 ασθενείς (3 CR και 9 PR), για ένα ενδοκρανιακό ποσοστό ORR 86% (95% CI: 57, 98). Μεταξύ των 107 ασθενών με μετρήσιμες μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη βάσει BICR που είχαν λάβει προηγουμένως TKI και δεν είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (7 ασθενείς είχαν παρέμβαση στο ΚΝΣ εντός 60 ημερών από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης) και παρατηρήθηκε ενδοκρανιακή ανταπόκριση σε 10 ασθενείς (2 CR και 8 PR), για ένα ενδοκρανιακό ποσοστό ORR 44% (95% CI: 23, 66).

Σε 35 ασθενείς με ROS1-θετική νόσο που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με TKI, με μετάλλαξη στην περιοχή solvent front, το ποσοστό ORR ήταν 51,4% (95% CI: 34,0, 68,6).

Συμπαγείς όγκοι, θετικοί σε σύντηξη γονιδίων *NTRK*

Η αποτελεσματικότητα της ρεποτρεκτινίμπης αξιολογήθηκε σε έναν πληθυσμό ασθενών με τοπικά προχωρημένους (μη επιλέξιμους για χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή πολυτροπική θεραπεία) ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK*, οι οποίοι συγκεντρώθηκαν από τη φάση I/II. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση λειτουργικότητας ≤ 1 κατά ECOG και μετρήσιμη νόσο κατά RECIST έκδ. 1.1 και τέθηκαν υπό παρακολούθηση για ≥ 8 μήνες από την πρώτη δόση. Η παρουσία σύντηξης γονιδίων *NTRK* σε δείγματα των όγκων προσδιορίστηκε προοπτικά σε τοπικά εργαστήρια μέσω δοκιμασιών NGS, PCR ή FISH. Όλοι οι όγκοι που βρέθηκαν θετικοί στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* 1-3 μέσω τοπικών δοκιμασιών FISH έπρεπε να επιβεβαιωθούν από το κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση αναλυτικά επικυρωμένης δοκιμασίας NGS. Η παρουσία συντήξεων *NTRK* προσδιορίστηκε με NGS στο 96%, με FISH στο 2,5% και με PCR στο 1,7% των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για βλάβες του ΚΝΣ κατά την έναρξη.

Μεταξύ των 51 ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως TKI στη φάση I/II, η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 25–84), ενώ το 41% και το 12% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 75 ετών και άνω, αντίστοιχα. Η πλειονότητα ήταν γυναίκες (53%), ασιατικής (51%) ή λευκής (25%) φυλής. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (45%) και 1 (55%). Κατά την έναρξη, το 96% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο και το 20% των ασθενών είχε μεταστάσεις στο ΚΝΣ βάσει BICR.

Οι πιο συχνοί όγκοι ήταν ΜΜΚΠ 53%, καρκίνος του θυρεοειδούς 12%, καρκίνος των σιελογόνων αδένων 10% και σάρκωμα μαλακών μορίων 6%.

Μεταξύ των 69 ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως TKI στη φάση I/II, το 17% των ασθενών είχε λάβει 2 προηγούμενες θεραπείες με TKI, το 52% των ασθενών είχε λάβει larotrectinib και το 46% είχε λάβει εντρεκτινίμπη. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 18–81), ενώ το 36% και το 7% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 75 ετών και άνω, αντίστοιχα. Οι ασθενείς ήταν γυναίκες (48%), ασιατικής (30%) ή λευκής (58%) φυλής. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (39%) και 1 (61%). Κατά την έναρξη, το 91% των ασθενών είχε μεταστατική νόσο και το 23% των ασθενών είχε μεταστάσεις στο ΚΝΣ βάσει BICR. Οι πιο συχνοί όγκοι ήταν ΜΜΚΠ 25%, καρκίνος των σιελογόνων αδένων 17%, σάρκωμα μαλακών μορίων 15% και καρκίνος του θυρεοειδούς 10%.

Το ORR και η DOR εκτιμήθηκαν βάσει BICR και σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1. Η ενδοκρανιακή ανταπόκριση σύμφωνα με τροποποιημένα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1 αξιολογήθηκε βάσει BICR. Απεικονιστικοί έλεγχοι του όγκου διενεργούνταν κάθε 8 εβδομάδες. Οι πληθυσμοί της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν 51 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα TKI και 69 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως 1 αναστολέα TKI. Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 8 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Συνολική αποτελεσματικότητα βάσει BICR σε ενήλικες με όγκους θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK*

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως TKI (n = 51)	Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως TKI (n = 69)
Επιβεβαιωμένο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, % (95% CI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Πλήρης ανταπόκριση N (%)	8 (16)	2 (3)
Μερική ανταπόκριση N (%)	22 (43)	31 (45)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης σε μήνες (95% CI)	M/E (M/E, M/E)	9,8 (7,36, 12,98)
Εύρος (μήνες)	0,0+, 43,9+	1,8, 26,5+
Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 6 μήνες, % (95% CI)	92,9 (83,3, 100,0)	72,7 (57,5, 87,9)

Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 9 μήνες, % (95% CI)	89,1 (77,5, 100,0)	62,8 (46,0, 79,6)
Διατήρηση της ανταπόκρισης στους 12 μήνες, % (95% CI)	89,1 (77,5, 100,0)	41,6 (23,8, 59,3)

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% CI βασίζονται σε μεθοδολογία Kaplan-Meier με χρήση της εκτίμησης διακύμανσης Greenwood

Τα ορόσημα της DOR βασίστηκαν σε εκτιμήσεις K-M

Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης ήταν 8 μήνες

Το + υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

M/E: Μη Εκτιμήσιμο

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,8 μήνες (εύρος 1,6, 7,3) για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος TKI και 1,9 μήνες (εύρος 1,7, 3,7) για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος TKI.

Σε 30 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος TKI του NTRK και είχαν μετάλλαξη στην περιοχή solvent-front κατά την έναρξη, το ORR ήταν 53% (95% CI: 34,3, 71,7).

Το ORR και η DOR ανά τύπο όγκου σε ενήλικους ασθενείς με συμπαγείς όγκους θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK* παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα για αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK* που δεν είχαν λάβει προηγούμενος TKI

Τύπος όγκου	Ασθενείς (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Εύρος (μήνες)
ΜΜΚΠ	27	17 (63,0)	42,4, 80,6	0,0+, 31,3+
Καρκίνος του θυρεοειδούς	6	6 (100,0)	54,1, 100,0	4,7, 43,9+
Καρκίνος των σιελογόνων αδένων	5	4 (80,0)	28,4, 99,5	12,9+, 31,4+
Σάρκωμα μαλακών μορίων	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	14,7+
Άλλοι*	3	SD, SD, SD	ΜΔ	ΜΔ
Ορθοκολικός καρκίνος	2	CR, SD	ΜΔ	7,5+
Καρκίνος του μαστού	2	PD, PD	ΜΔ	ΜΔ
Γλοιοβλάστωμα	1	SD	ΜΔ	ΜΔ
Χολαγγειοκαρκίνωμα	1	PD	ΜΔ	ΜΔ
Όγκος ελύτρου περιφερικών νεύρων	1	PR	ΜΔ	23,0+

* Περιλαμβάνουν καρκίνους του οισοφάγου, καρκίνους του προστάτη και καρκίνους κεφαλής και τραχήλου

PD: προοδευτική νόσος, PR: μερική ανταπόκριση, SD: σταθερή νόσος, ΜΔ: μη διαθέσιμο

Το + υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

Πίνακας 8: Αποτελέσματα για αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK* που είχαν λάβει προηγούμενος TKI

Τύπος όγκου	Ασθενείς (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Εύρος (μήνες)
ΜΜΚΠ	17	9 (52,9)	27,8, 77,0	1,9, 23,0+
Καρκίνος των σιελογόνων αδένων	12	9 (75,0)	42,8, 94,5	3,7, 26,5+
Σάρκωμα μαλακών μορίων	10	1 (10,0)	0,3, 44,5	5,6
Καρκίνος του θυρεοειδούς	7	2 (28,6)	3,7, 71,0	2,0, 9,6
Άλλοι*	5	2 (40,0)	5,3, 85,3	11,0+, 14,8+
Ορθοκολικός καρκίνος	4	2 (50,0)	6,8, 93,2	9,2, 17,5

Γλοιοβλάστωμα	3	1 (33,3)	0,8, 90,6	23,5
Νευροενδοκρινικός όγκος	3	3 (100,0)	29,2, 100,0	5,5, 9,1
Καρκίνος του παγκρέατος	3	PD, PD, SD	ΜΔ	ΜΔ
Χολαγγειοκαρκίνωμα	2	PR, PD	ΜΔ	1,8
Όγκος Ελύτρου Περιφερικών Νεύρων	2	PR, PR	ΜΔ	5,5, 11,1
Καρκίνος του μαστού	1	PR	ΜΔ	15,6+

* Περιλαμβάνουν καρκίνους της χοληδόχου κύστης, καρκίνους του τραχήλου, γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους, βλεννοεπιδερμοειδείς καρκίνους και άγνωστους πρωτοπαθείς καρκίνους
PD: προοδευτική νόσος, PR: μερική ανταπόκριση, SD: σταθερή νόσος, ΜΔ: μη διαθέσιμο
Το + υποδηλώνει συνεχιζόμενη ανταπόκριση

Λόγω της σπανιότητας των θετικών για σύντηξη γονιδίων *NTRK* καρκίνων, μελετήθηκαν ασθενείς με πολλαπλούς τύπους όγκου, με περιορισμένο αριθμό ασθενών για ορισμένους τύπους όγκου, με αποτέλεσμα να υπάρχει αβεβαιότητα στην εκτίμηση του ORR ανά τύπο όγκου. Το ORR στον συνολικό πληθυσμό ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζει την αναμενόμενη ανταπόκριση σε κάποιον συγκεκριμένο τύπο όγκου.

Το AUGTYRO αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς όγκους με τροποποίηση *NTRK* στην ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους, φάσης I/II μελέτη πολλαπλών κοόρτεων CARE. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν AUGTYRO από στόματος είτε ως 160 mg μία φορά ημερησίως είτε ως 160 mg μία φορά ημερησίως επί 14 ημέρες και στη συνέχεια 160 mg δύο φορές ημερησίως ή αντίστοιχη δόση με εκείνη των ενηλίκων, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν βαθμολογία Lansky (< 16 ετών) ή Karnofsky ($\geq$ 16 ετών) τουλάχιστον 50 και μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ.1.1 ή τα Κριτήρια αξιολόγησης ανταπόκρισης στη νευρο-ογκολογία (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria [RANO]). Οι ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο του ΚΝΣ ή μεταστάσεις στο ΚΝΣ έπρεπε να ήταν νευρολογικά σταθεροί και υπό σταθερή ή μειούμενη δόση στεροειδών επί τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την εγγραφή στη μελέτη.

Η παρουσία σύντηξης γονιδίων *NTRK1-3* σε δείγματα όγκων προσδιορίστηκε προοπτικά σε τοπικά εργαστήρια με δοκιμασίες NGS, PCR ή FISH. Όλοι οι όγκοι που βρέθηκαν θετικοί στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* μέσω τοπικών δοκιμασιών FISH έπρεπε να επιβεβαιωθούν αναδρομικά από το κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση αναλυτικά επικυρωμένης δοκιμασίας NGS.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ORR βάσει BICR κατά RECIST έκδ.1.1 ή RANO και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η DOR και η PFS βάσει BICR κατά RECIST έκδ. 1.1 ή RANO και η OS. Απεικονιστικοί έλεγχοι του όγκου διενεργούνταν κάθε 8 εβδομάδες.

Δεκατρείς *NTRK*-θετικοί παιδιατρικοί ασθενείς αξιολογήθηκαν στη μελέτη CARE (εύρος ηλικίας: 1 έτους έως 15 ετών, 5 ήταν ηλικίας 12-17 ετών), είχαν μετρήσιμη νόσο βάσει BICR κατά την έναρξη και υποβλήθηκαν σε έναν τουλάχιστον απεικονιστικό έλεγχο μετά την έναρξη. Από αυτούς, οι 5 δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TKI του *NTRK* (3 όγκοι του ΚΝΣ και 2 συμπαγείς όγκοι) και οι 8 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TKI του *NTRK* (3 όγκοι του ΚΝΣ και 5 συμπαγείς όγκοι).

Από τους 5 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως TKI, παρατηρήθηκαν 1 πλήρης ανταπόκριση και 2 μερικές ανταποκρίσεις. Από τους 8 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως TKI, παρατηρήθηκαν 2 μερικές ανταποκρίσεις.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUGTYRO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία για τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους θετικούς για σύντηξη γονιδίων *NTRK* (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής (ΦΚ) για τη ρεποτρεκτινίμη έχουν χαρακτηριστεί σε ασθενείς με θετικούς σε σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους, με *ROS1*-θετικό MMΚΠ και σε υγιή άτομα. Οι αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου με αναγωγή προς το άπειρο (AUC_{0-inf}) της ρεποτρεκτινίμης ήταν περίπου ανάλογες της δόσης (αλλά λιγότερο από γραμμικές), με εκτιμώμενες κλίσεις 0,78 και 0,70, αντίστοιχα, σε εύρος εφάπαξ δόσης 40 mg έως 240 mg. Η ΦΚ σταθερής κατάστασης ήταν χρονοεξαρτώμενη λόγω της αυτοεπαγωγής του CYP3A4. Η μέση συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση (C_{avg}) του δοσολογικού σχήματος 160 mg δύο φορές ημερησίως είναι παρόμοια με τη C_{avg} μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 160 mg.

Η εκτιμώμενη γεωμετρική μέση C_{max} σταθερής κατάστασης της ρεποτρεκτινίμης (CV%) είναι 572 ng/ml (38,3%), η C_{min} είναι 158 ng/ml (57,7%) και η C_{avg} (AUC_{0-12h} διαιρούμενη ανά διάστημα δόσης) είναι 347 ng/ml (42,3%) για δόση 160 mg δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση αυξανόμενων εφάπαξ δόσεων ρεποτρεκτινίμης κυμαινόμενων από 40 mg έως 240 mg, η ρεποτρεκτινίμη έδειξε ταχεία απορρόφηση, με τη C_{max} να επιτυγχάνεται περίπου 2-3 ώρες μετά τη δόση σε κατάσταση νηστείας. Η γεωμετρική μέση (CV%) απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρεποτρεκτινίμης είναι 45,7% (19,6%).

Ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας (916 θερμίδες, 56% λιπαρά) αύξησε την AUC_{0-inf} της ρεποτρεκτινίμης κατά 56% και τη C_{max} κατά 149% μετά από μία εφάπαξ δόση 160 mg από στόματος (χορηγούμενη ως καψάκια των 40 mg). Σε μια άλλη μελέτη, ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας αύξησε την AUC_{0-inf} κατά 42% και τη C_{max} κατά 110% μετά από μία εφάπαξ δόση 160 mg από στόματος (χορηγούμενη ως καψάκια των 160 mg). Παρόμοιες αυξήσεις (AUC_{0-inf} κατά 36% και C_{max} κατά 124%) παρατηρήθηκαν με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας.

Η μέγιστη συγκέντρωση της ρεποτρεκτινίμης επιτεύχθηκε σε περίπου 4 έως 6 ώρες μετά από μία εφάπαξ δόση 40 mg έως 160 mg από του στόματος σε κατάσταση σίτισης (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά).

Κατανομή

Η δέσμευση της ρεποτρεκτινίμης στην ανθρώπινη πρωτεΐνη πλάσματος ήταν 95,4% *in vitro*. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα ήταν 0,56 *in vitro*. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) ήταν 432 l (55,9%) σε καρκινοπαθείς ασθενείς που έλαβαν μία εφάπαξ δόση ρεποτρεκτινίμης 160 mg από του στόματος.

Βιομετασχηματισμός

Η ρεποτρεκτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 με σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών ακολουθούμενο από δευτερογενή γλυκουρονιδίωση. Κανένας μεταβολίτης δεν παρουσίασε σχετιζόμενη με το φάρμακο ραδιενέργεια που να υπερβαίνει το 10% της συνολικής ραδιενέργειας στην κυκλοφορία.

Αποβολή

Η αποβολή της ρεποτρεκτινίμης είναι χρονοεξαρτώμενη λόγω της αυτοεπαγωγής του CYP3A4.

Η γεωμετρική μέση (CV%) φαινόμενη από στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 15,9 l (45,5%) σε καρκινοπαθείς ασθενείς που έλαβαν μία εφάπαξ δόση ρεποτρεκτινίμης 160 mg από στόματος. Σύμφωνα με πληθυσμιακή φαρμακοκινητική (popPK) ανάλυση, η μέση (SD) τελική ημιζωή εφάπαξ δόσης ($t_{1/2}$) εκτιμήθηκε στις 68,6 (29,6) ώρες και η τελική $t_{1/2}$ σταθερής κατάστασης εκτιμήθηκε στις 44,5 (20,8) ώρες σε καρκινοπαθείς ασθενείς.

Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 160 mg [14 C] ρεποτρεκτινίμης, το 4,84% (0,56% ως αμετάβλητο) της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 88,8% (50,6% ως αμετάβλητο) στα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Νεφρική δυσλειτουργία

Στην ανάλυση popPK, η ήπια (eGFR-CKD-EPI 60 έως 90 ml/λεπτό, n = 139) ή μέτρια (eGFR-CKD-EPI 30 έως 60 ml/λεπτό, n = 27) νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε την κάθαρση της ρεποτρεκτινίμης. Η ρεποτρεκτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/λεπτό).

Ηπατική δυσλειτουργία

Στην ανάλυση popPK, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 x ULN ή AST > ULN, n = 59) δεν επηρέασε την κάθαρση της ρεποτρεκτινίμης. Η φαρμακοκινητική της ρεποτρεκτινίμης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 x ULN) ή σοβαρή (ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN) ηπατική δυσλειτουργία.

Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, της φυλής και του φύλου

Στην ανάλυση popPK, δεν προσδιορίστηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ρεποτρεκτινίμης με βάση το φύλο, την ηλικία (18 ετών έως 93 ετών), το σωματικό βάρος (39,5 kg έως 169 kg) ή τη φυλή (ασιατική και λευκή) σε ενήλικες.

Παιδιατρική

Τα δεδομένα ΦΚ προέκυψαν από παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (n = 13, ηλικία 13 έως 15 ετών, σωματικό βάρος 46,4 έως 76,7 kg). Με βάση προσομοιώσεις popPK, οι έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω έχουν παρόμοια συστηματική έκθεση με εκείνη των ενηλίκων όταν τους χορηγείται η δόση ενηλίκων των 160 mg άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες, ακολουθούμενη από 160 mg δύο φορές ημερησίως.

In vitro μελέτες

Ένζυμα CYP: Η ρεποτρεκτινίμη επάγει τα CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 και αναστέλλει τα CYP3A4/5 (γαστρεντερική οδός), CYP2C8 και CYP2C9.

Άλλες μεταβολικές οδοί: Η ρεποτρεκτινίμη αναστέλλει το UGT1A1.

Συστήματα μεταφορέων: Η ρεποτρεκτινίμη αναστέλλει τα P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 και MATE2-K. Η ρεποτρεκτινίμη είναι υπόστρωμα της P-gp και δυνητικό υπόστρωμα των MATE2-K και BCRP.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη ρεποτρεκτινίμπη.

Γονοτοξικότητα

Η ρεποτρεκτινίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο *in vitro* στη δοκιμασία βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames).

Η ρεποτρεκτινίμπη προκάλεσε σχηματισμούς μικροπυρήνων μέσω ενός μηχανισμού ανευπλοειδίας σε ανθρώπινα λεμφοβλαστοειδή κύτταρα TK6 *in vitro* και στον μυελό των οστών σε αρουραίους *in vivo* σε δόσεις > 100 mg/kg της ονομαστικής δόσης. Η έκθεση των ζώων στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενη επίδραση (NOEL) για ανευπλοειδία ήταν περίπου 3,4-φορές η ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση (βάσει του AUC).

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια προκαταρκτική μελέτη της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις και επιδράσεις στο έμβρυο (εξωτερική εμβρυϊκή δυσπλασία εσφαλμένης περιστροφής πίσω ποδιών και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος) και στη μητέρα (εφελκίδες και εκδορές του δέρματος στις περιοχές τραχήλου και θώρακα και αυξημένο σωματικό βάρος) σε εγκύους αρουραίους σε εκθέσεις που ήταν μικρότερες από 2-φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Δεν διεξήχθησαν αποκλειστικές μελέτες γονιμότητας με τη ρεποτρεκτινίμπη. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών σε γενικές μελέτες τοξικότητας που διεξήχθησαν σε αρουραίους και πιθήκους σε κανένα από τα επίπεδα δόσης που δοκιμάστηκαν, τα οποία αντιστοιχούσαν σε εκθέσεις έως 2 φορές και 2,6 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης έκθεσης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, αντίστοιχα, και εκθέσεις σε πιθήκους που ήταν σε επίπεδα κατώτερα από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μετά την από του στόματος χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ρεποτρεκτινίμπης ημερησίως για έως και 3 μήνες, οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης < 3-πλάσια της ανθρώπινης έκθεσης ήταν εφελκίδες/εξελκώσεις δέρματος, επιδράσεις στο ΚΝΣ (π.χ. αταξία, τρόμος), μειωμένες παράμετροι ερυθρών αιμοσφαιρίων και υποπλασία μυελού των οστών.

Οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σε περιθώρια έκθεσης κάτω από την κλινική έκθεση ήταν έμεση, υδαρή κόπρανα, ελάχιστη υποξεία/χρόνια φλεγμονή ή/και ελάχιστη έως ήπια υπερπλασία του βλεννογόνου αδένα στο παχύ έντερο και μειωμένες παράμετροι ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι εξελκώσεις του δέρματος θεωρήθηκαν δευτεροπαθείς λόγω αναστολής του NTRK και οδήγησαν σε απώλεια αίσθησης και σωματικό τραυματισμό.

Μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους

Συνολικά, νεαροί αρουραίοι έλαβαν δόση και αξιολογήθηκαν για έως και 58 ημέρες (αρχής γενομένης από τη μεταγεννητική ημέρα [PND] 12 έως και την PND 70) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Παρατηρήθηκε θνησιμότητα σχετιζόμενη με το ΚΝΣ από την PND 13 έως την PND 15 (περίπου ισοδύναμη με βρέφη) σε επίπεδα έκθεσης $\geq 1,5$ φορές της ανθρώπινης έκθεσης σε εφήβους. Παρατηρήθηκαν μειωμένες επιδράσεις στην ανάπτυξη (μειωμένο σωματικό βάρος, κατανάλωση τροφής και μήκος μηριαίου) σε επίπεδα έκθεσης $\geq 0,1$ -φορές της ανθρώπινης έκθεσης σε εφήβους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό (μόνο για το σκληρό καψάκιο των 160 mg)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Λαμπρό κυανό (Brilliant blue, E133 - μόνο για το σκληρό καψάκιο των 160 mg)

Μελάνι εκτύπωσης (σκληρό καψάκιο των 40 mg)

Κόμμεα λάκκας (E904)
Λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

Μελάνι εκτύπωσης (σκληρό καψάκιο των 160 mg)

Κόμμεα λάκκας (E904)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώματα 2 τεμαχίων από πολυπροπυλένιο (PP) συνεχούς νήματος ασφαλές για τα παιδιά (CRCT).

Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια, συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.
Κάθε φιάλη περιέχει 120 σκληρά καψάκια, συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια

Διαφανής κυψέλη από PVC/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο με πιεστικό καπάκι από φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες των 20 ή 60 σκληρών καψακίων με 10 σκληρά καψάκια σε καρτέλες κυψέλης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Augtyro 40 mg σκληρά καψάκια
EU/1/24/1883/001 (60 καψάκια)
EU/1/24/1883/002 (120 καψάκια)

Augtyro 160 mg σκληρά καψάκια
EU/1/24/1883/003 (20 καψάκια)
EU/1/24/1883/004 (60 καψάκια)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθούν περαιτέρω η ανεξάρτητη από την ιστολογία αποτελεσματικότητα, η αποτελεσματικότητα παρά τις ανθεκτικές μεταλλάξεις και οι ανταποκρίσεις IC της ρεποτρεκτινίμπης σε ενήλικες, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την τελική CSR της υπό εξέλιξη δοκιμής φάσης 1/2 TRIDENT-1 (όλες οι κοόρτες).	Q1 2029
Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους που εκφράζουν σύντηξη γονιδίων <i>NTRK</i> , ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της υπό εξέλιξη ανοιχτής επισήμανσης, φάσης 1/2 μελέτης της ασφάλειας, ανεκτικότητας, φαρμακοκινητικής και αντineοπλασματικής δράσης της ρεποτρεκτινίμπης σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικους συμμετέχοντες με προχωρημένες ή μεταστατικές κακοήθειες με τροποποιήσεις των <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ή <i>NTRK1-3</i> (CARE).	Q4 2030

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια
ρεποτρεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg ρεποτρεκτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια
ρεποτρεκτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg ρεποτρεκτινίμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια
ρεποτρεκτινίμητη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 160 mg ρεποτρεκτινίμητη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

20 σκληρά καψάκια

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUGTYRO 160 mg καψάκια
ρεποτρεκτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

AUGTYRO 40 mg σκληρά καψάκια AUGTYRO 160 mg σκληρά καψάκια ρεποτρεκτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AUGTYRO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AUGTYRO
3. Πώς να πάρετε το AUGTYRO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AUGTYRO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το AUGTYRO και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το AUGTYRO

Το AUGTYRO είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου που περιέχει τη δραστική ουσία ρεποτρεκτινίμη.

Ποια είναι η χρήση του AUGTYRO

Το AUGTYRO χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα» (MMKΠ) ο οποίος προκαλείται από μια αλλαγή στο γονίδιο *ROS1*, ή
- ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 12 ετών και άνω με συμπαγή όγκο (καρκίνο) σε διάφορα μέρη του σώματος, ο οποίος προκαλείται από μια αλλαγή στο γονίδιο *NTRK*.

ROS1-θετικός μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το AUGTYRO χρησιμοποιείται όταν:

- μια εξέταση έχει δείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν μια αλλαγή σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «*ROS1*» (βλ. «Πώς λειτουργεί το AUGTYRO» παρακάτω), και
- ο καρκίνος σας είναι προχωρημένος - για παράδειγμα, έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματός σας (μεταστατικός).

Καρκίνος συμπαγών όγκων, θετικός σε σύντηξη γονιδίων *NTRK*

Το AUGTYRO χρησιμοποιείται όταν:

- μια εξέταση έχει δείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν μια αλλαγή σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «*NTRK*» και έχει εξαπλωθεί εντός του προσβεβλημένου οργάνου ή σε άλλα όργανα στο σώμα σας, ή εάν μια χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του καρκίνου είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές (βλ. «Πώς λειτουργεί το AUGTYRO» παρακάτω) και
- έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς του *NTRK* ή
- δεν έχετε λάβει θεραπεία με φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς του *NTRK* και οι άλλες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Πώς λειτουργεί το AUGTYRO

Το AUGTYRO λειτουργεί εμποδίζοντας τη δράση κάποιων πρωτεϊνών που δεν λειτουργούν σωστά λόγω αλλαγών στα γονίδια *NTRK* ή *ROS1* που τις δημιουργούν. Αυτές οι μη φυσιολογικές πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Εμποδίζοντας τις μη φυσιολογικές πρωτεΐνες, το AUGTYRO μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και να βοηθήσει να συρρικνωθεί ο καρκίνος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AUGTYRO

Μην πάρετε το AUGTYRO

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεποτρεκτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το AUGTYRO.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το AUGTYRO εάν

- έχετε πρόσφατα παρουσιάσει ζάλη, απώλεια της μνήμης, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, απώλεια μυϊκού συντονισμού ή ασυντόνιστη ή ασταθή βάρδιση.
- είχατε ποτέ οποιαδήποτε άλλα προβλήματα των πνευμόνων. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάζετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων δύσπνοιας, βήχα ή πυρετού.
- έχετε ιστορικό οστικών καταγμάτων ή κάποια πάθηση που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο να πάθετε κάταγμα στα οστά.
- έχετε ηπατικά προβλήματα.

Άλλα φάρμακα και AUGTYRO

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα για:

- το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)/της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) – όπως ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, εφαβιρένζη
- μυκητιασικές λοιμώξεις (αντιμυκητιασικά) – όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη
- την αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών (αντιεπιληπτικά) – όπως καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη
- τη φυματίωση – όπως ριφαμπικίνη

- την κατάθλιψη – όπως βουπροπιόνη, φλουβοξαμίνη ή το φυτικό φάρμακο βαλσαμόχορτο (St. John's Wort-*Hypericum perforatum*)
- συμπαγείς καρκίνους – όπως απαλουταμίδη, εβερόλιμους
- την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματός σας ή για να αποτρέψουν το σώμα από το να απορρίψει ένα οργανικό μόσχευμα – όπως σιρόλιμους, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σουλφασαλαζίνη
- φλεγμονή των αρθρώσεων ή αυτοάνοσο νόσημα των αρθρώσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα) – μεθοτρεξάτη
- σοβαρό πόνο – όπως αλφαιντανύλη, φαιντανύλη
- υψηλή αρτηριακή πίεση – όπως βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη, βαλσαρτάνη
- τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα – όπως λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη
- τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα – όπως ρεπαγλινίδη, τολβουταμίδη, μετφορμίνη
- τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (καούρα) – όπως σιζαπρίδη, ομεπραζόλη
- την αποφυγή δημιουργίας θρόμβων αίματος – όπως βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη
- καρδιακά προβλήματα – όπως διγοξίνη, εδοξαμπάνη
- αλλεργίες – όπως φεξοφεναδίνη
- αντισύλληψη – εάν χρησιμοποιείτε από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά, πρέπει να χρησιμοποιείτε επίσης μια αξιόπιστη αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού (βλ. Κύηση και θηλασμός).

Το AUGTYRO με τροφή και ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ και μην τρώτε γκρέιπφρουτ ή νεράντζια κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το AUGTYRO. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αυξήσει την ποσότητα του φαρμάκου στο αίμα σας σε επιβλαβή επίπεδα.

Κύηση και θηλασμός

Γυναίκες και αντισύλληψη

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου διότι αυτό θα μπορούσε να βλάψει το μωρό εάν είστε σε θέση να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη ενώ είστε υπό θεραπεία και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν είναι γνωστό εάν το AUGTYRO μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών φαρμάκων (χάπια ή εμφυτεύματα ορμονικών αντισυλληπτικών). Εάν χρησιμοποιείτε ορμονική αντισύλληψη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια πρόσθετη αξιόπιστη μη ορμονική μέθοδο αντισύλληψης, όπως μια μέθοδο φραγμού (π.χ. προφυλακτικό), ώστε να μην μείνετε έγκυος όσο παίρνετε το AUGTYRO και για 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τον σύντροφο σας.

Άντρες και αντισύλληψη

Η σύντροφός σας θα πρέπει να αποφύγει να μείνει έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι αυτό θα μπορούσε να βλάψει το μωρό. Εάν η σύντροφός σας είναι σε θέση να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά ενώ είστε υπό θεραπεία και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις σωστές μεθόδους αντισύλληψης για εσάς και τη σύντροφο σας.

Κύηση

- Μην παίρνετε το AUGTYRO εάν είστε έγκυος. Ο λόγος είναι ότι αυτό ενδέχεται να βλάψει το μωρό σας.
- Εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το AUGTYRO.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο ή κατά τη διάρκεια των 2 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας σας δόσης, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό αν το AUGTYRO μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και επομένως θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το AUGTYRO μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Το AUGTYRO μπορεί να σας κάνει να:

- νιώθετε ζάλη
- έχετε μειωμένη ισορροπία ή συντονισμό
- λιποθυμήσετε (να χάσετε τις αισθήσεις σας)
- νιώθετε κούραση
- έχετε αλλαγές στην ψυχική σας κατάσταση, νιώθετε σύγχυση ή βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- έχετε θαμπή όραση

Εάν συμβεί αυτό, δε θα πρέπει να οδηγείτε οχήματα, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματά σας. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με το αν είστε σε θέση να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το AUGTYRO περιέχει νάτριο

Το AUGTYRO περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το AUGTYRO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να παίρνετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες, ακολουθούμενα από 160 mg δύο φορές την ημέρα μέχρις ότου ο γιατρός σας σάς συμβουλέψει διαφορετικά.

Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει χαμηλότερη δόση ή ακόμα και να διακόψει τη θεραπεία σας για μικρό χρονικό διάστημα. Για χαμηλότερες δόσεις, μπορεί να χρειαστεί να παίρνετε μία δόση των 120 mg (τρία καψάκια των 40 mg) ή μία δόση των 80 mg (δύο καψάκια των 40 mg).

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πώς να πάρετε το AUGTYRO

Παίρνετε το AUGTYRO από το στόμα – με ή χωρίς τροφή. Καταπίνετε ολόκληρο το κάθε καψάκιο. Μην ανοίγετε, συνθλίβετε, μασάτε ή διαλύετε το περιεχόμενο των καψακίων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AUGTYRO από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AUGTYRO από την κανονική, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AUGTYRO

Εάν ξεχάσετε μια δόση ή κάνετε εμετό αφού πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το AUGTYRO

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν το έχετε συζητήσει πρώτα με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε το AUGTYRO κάθε μέρα για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω μετά τη λήψη του AUGTYRO:

- αισθάνεστε ζάλη, σύγχυση, έχετε αλλαγές στη διάθεση, ψευδαισθήσεις (βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν) ή προβλήματα στην μνήμη (γνωσιακές διαταραχές) ή χάνετε τον μυϊκό συντονισμό, βαδίζετε ασυντόνιστα ή με αστάθεια (αταξία)
- έχετε βράχυνση της αναπνοής (δύσπνοια), βήχα, πυρετό (πυρεξία) ή διαταραχές που προκαλούν ουλές στους πνεύμονες
- παρατηρήσετε πόνο στις αρθρώσεις, πόνο στα οστά, παραμορφώσεις ή αλλαγές στην ικανότητά σας να κινηθείτε, καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο καταγμάτων

Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για μικρό χρονικό διάστημα ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν

Ενήλικες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη των πνευμόνων
- μείωση του αριθμού των υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρουν οξυγόνο στο σώμα (αναιμία)
- ζάλη
- απώλεια μυϊκού συντονισμού, αστάθεια κατά τη βάδιση (αταξία)
- σημαντική αλλαγή στα μοτίβα σκέψης (γνωσιακές διαταραχές)
- αισθήσεις όπως μούδιασμα και μυρμηκίαση (παραισθησία)
- φλεγμονή (οίδημα και ερυθρότητα) ή εκφυλισμός των περιφερικών νεύρων (τα νεύρα που βρίσκονται εκτός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού) που προκαλεί μούδιασμα, μυρμηγκιασμα, αίσθηση καψίματος (περιφερική αισθητική νευροπάθεια)
- διαταραχές του ύπνου
- κεφαλαλγία
- αλλοίωση γεύσης (δυσγευσία)
- βλέπετε αναλαμπές φωτός, θامπή όραση, ευαισθησία στο φως, μυοψίες ή διπλωπία (διαταραχή της όρασης)
- δύσπνοια

- βήχας
- τάση για εμετό (ναυτία)
- έμετος
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- μυϊκή αδυναμία
- πόνος στα χέρια ή/και στα πόδια
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- οσφυαλγία
- πυρετός
- αίσθηση κούρασης (κόπωση)
- μειωμένη όρεξη
- οίδημα στους αστραγάλους, τα χέρια και τα πόδια
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ενζύμου κρεατινοφωσφοκινάση που προέρχεται από τους μύες
- αύξηση βάρους
- αυξημένες ποσότητες των ηπατικών ενζύμων ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένο επίπεδο ενζύμου στο αίμα (ουρικό οξύ) (υπερουριχαιμία)
- φλεγμονή και διαταραχές που προκαλούν ουλές στους πνεύμονες
- υγρό γύρω από τους πνεύμονες (πλευριτική συλλογή)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα
- οστικά κατάγματα
- αυξημένες ποσότητες των ηπατικών ενζύμων γ-γλουταμυλοτρανσφεράση ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας
- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα
- μειωμένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- πτώση

Ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή μικρότεροι

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση του αριθμού των υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρουν οξυγόνο στο σώμα (αναιμία)
- αυξημένη όρεξη
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο ενζύμου στο αίμα (ουρικό οξύ) (υπερουριχαιμία)
- ζάλη
- απώλεια μυϊκού συντονισμού, αστάθεια κατά τη βάδιση (αταξία)
- σημαντική αλλαγή στα μοτίβα σκέψης (γνωσιακές διαταραχές)
- αισθήσεις όπως μούδιασμα και μυρμηκίαση (παραισθησία)
- διαταραχές του ύπνου
- κεφαλαλγία
- αλλοίωση γεύσης (δυσγευσία)
- βλέπετε αναλαμπές φωτός, θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως, μυοψίες ή διπλωπία (διαταραχή της όρασης)
- δύσπνοια
- βήχας
- τάση για εμετό (ναυτία)
- έμετος

- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- πόνος στην κοιλιακή χώρα
- οστικά κατάγματα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πυρετός
- αίσθηση κόπωσης (κόπωση)
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ενζύμου κρεατινοφωσφοκινάση που προέρχεται από τους μύες
- αύξηση βάρους
- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα
- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων
- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- αυξημένες ποσότητες των ηπατικών ενζύμων ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη των πνευμόνων
- φλεγμονή (οίδημα και ερυθρότητα) ή εκφυλισμός των περιφερικών νεύρων (τα νεύρα που βρίσκονται εκτός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού) που προκαλεί μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθηση καψίματος (περιφερική αισθητική νευροπάθεια)
- υγρό γύρω από τους πνεύμονες (πλευριτική συλλογή)
- αισθήσεις όπως μούδιασμα και μυρμήγκιασμα στα χείλη, τη γλώσσα ή σε ολόκληρο το στόμα (στοματική παραισθησία), μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μυϊκή αδυναμία
- πτώση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το AUGTYRO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, τη φιάλη ή τη συσκευασία κυψέλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το AUGTYRO

Η δραστική ουσία είναι η ρεποτρεκτινίμη.

AUGTYRO 40 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg ρεποτρεκτινίμης

AUGTYRO 160 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 160 mg ρεποτρεκτινίμης

Τα άλλα συστατικά είναι:

- *Περιεχόμενο καψακίου:* Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, νάτριο λαουρυλοθειικό, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο και μαγνήσιο στεατικό (μόνο για τα σκληρά καψάκια των 160 mg) (βλ. παράγραφο 2).
- *Κέλυφος καψακίου:* Ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), brilliant blue (E133 - μόνο για τα σκληρά καψάκια των 160 mg).
- Μελάνι εκτύπωσης (σκληρά καψάκια των 40 mg): Κόμμεα λάκκας (E904) και λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)
- Μελάνι εκτύπωσης (σκληρά καψάκια των 160 mg): Κόμμεα λάκκας και τιτανίου διοξείδιο.

Εμφάνιση του AUGTYRO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια (καψάκια) AUGTYRO των 40 mg είναι λευκά, αδιαφανή, με την ένδειξη «REP 40» τυπωμένη με μπλε μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια (καψάκια) AUGTYRO των 160 mg είναι μπλε, αδιαφανή, με την ένδειξη «REP 160» τυπωμένη με λευκό μελάνι.

Το AUGTYRO 40 mg παρέχεται σε κουτί που περιέχει μία φιάλη με 60 ή 120 σκληρά καψάκια. Το AUGTYRO 160 mg είναι συσκευασμένο σε καρτέλες κυψέλης που περιέχουν 10 σκληρά καψάκια. Κάθε συσκευασία περιέχει 20 ή 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

vistor@vistor.is

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.