

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid
AUGTYRO 160 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg repotrektiniibi.

AUGTYRO 160 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 160 mg repotrektiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid

0-suurus (pikkus 21,7 mm) želatiinist kõvakapsel valge läbipaistmatu kapslikeha ja -kaanega, kapslikaanele on sinise tindiga trükitud „REP 40“.

AUGTYRO 160 mg kõvakapslid

0-suurus (pikkus 21,7 mm) želatiinist sinise läbipaistmatu kapslikeha ja -kaanega, kapslikaanele on valge tindiga trükitud „REP 160“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AUGTYRO monoteeraapia on näidustatud *ROS1*-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

AUGTYRO monoteeraapia on näidustatud *NTRK* geenifusiooni ekspresseeriva kaugelearenenud soliidtuumoriga täiskasvanute ja 12-aastaste ning vanemate laste raviks, kes

- on varem saanud *NTRK* inhibiitorit või
- ei ole varem saanud *NTRK* inhibiitorit ja kellel *NTRK* vastu mittesihitud ravivõimaluste kliiniline kasu on piiratud või kellel sellised ravivõimalused on ammendatud (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi AUGTYRO'ga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamise kogemusega arst.

ROS1 testimine

Patsientide sobivust raviks repotrektiniibiga, mis põhineb patsiendi mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ROS1-positiivsusel, tuleb hinnata kasutades CE-märgisega *in vitro* diagnostikameditsiiniseadet (IVD), millel on vastav kasutusnäidustus. Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb kasutada muud valideeritud analüüsi (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

NTRK testimine

Patsientide sobivust raviks repotrektiniibiga, mis põhineb patsiendi soliidtuumori NTRK geenifusiooni positiivsusel, tuleb hinnata kasutades CE-märgisega IVD-d, millel on vastav kasutusnäidustus. Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb kasutada muud valideeritud analüüsi (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annustamine

ROS1-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk

Soovitav annus täiskasvanutele on 160 mg repotrektiniibi üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 160 mg repotrektiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

NTRK geenifusiooni suhtes positiivsed soliidtuumorid

Soovitav annus täiskasvanutele ja 12-aastastele ja vanematele lastele on 160 mg repotrektiniibi üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 160 mg repotrektiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele või patsient oksendab millal tahes pärast annuse võtmist, tuleb järgmine annus võtta ettenähtud ajal. Kaht annust korraga võtta ei tohi.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Soovitavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral

Määratud annus	Vähendatud annus	
	Esimene avaldumine	Teine avaldumine
160 mg üks kord ööpäevas	120 mg üks kord ööpäevas	80 mg üks kord ööpäevas
160 mg kaks korda ööpäevas	120 mg kaks korda ööpäevas	80 mg kaks korda ööpäevas

Soovitavad annuse kohandamised konkreetsete kõrvaltoimete korral on toodud tabelis 2 (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 2. Soovitavad annuse kohandamised konkreetsete kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoimed	Raskusaste*	Annuse kohandamine
Toimed kesknärvisüsteemile	Talumatu 2. aste	- Katkestada, kuni alla 1. astme või ravieelse taseme või sellega võrdne. - Taasalustada sama või vähendatud annusega vastavalt kliinilisele näidustusele.
	3. aste	- Katkestada, kuni alla 1. astme või ravieelse taseme või sellega võrdne. - Taasalustada vähendatud annusega.
	4. aste	Lõpetada ravi jäädavalt.
Interstitsiaalne kopsuhaigus (<i>interstitial lung disease</i> , ILD) / pneumoniit	Kõik astmed	- ILD/pneumoniidi kahtluse korral katkestada. - ILD/pneumoniidi kinnitamise korral lõpetada jäädavalt.

Kõrvaltoimed	Raskusaste*	Annuse kohandamine
Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed	Talumatu 2. aste	- Katkestada, kuni alla 1. astme või ravieelse taseme või sellega võrdne. - Taasalustada sama või vähendatud annusega, kui kõrvaltoime laheneb 4 nädala jooksul.
	3. või 4. aste	- Katkestada, kuni kõrvaltoime laheneb või taandub või paraneb 1. astme või ravieelse tasemeni. - Taasalustada sama või vähendatud annusega, kui kõrvaltoime laheneb 4 nädala jooksul. - Lõpetada ravi jäädavalt, kui kõrvaltoime ei lahene 4 nädala jooksul. - Korduvate 4. astme kõrvaltoimete korral lõpetada ravi jäädavalt.

* Raskusastmed määratud vastavalt USA Rahvusliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvalnähtude ühiste terminoloogiakriteeriumide versioonile 4.0.

Erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole AUGTYRO't uuritud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 1,0$ kuni $1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> \text{ULN}$) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. AUGTYRO't ei ole uuritud mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times \text{ULN}$) või raske (üldbilirubiin $> 3 \times \text{ULN}$) maksakahjustusega patsientidel ja AUGTYRO't ei tohi kasutada mõõduka/raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

AUGTYRO ohutus ja efektiivsus *ROS1*-positiivse NSCLC-ga lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

AUGTYRO ohutus ja efektiivsus *NTRK*-positiivse soliidtuumoriga lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

AUGTYRO on suukaudne. Kapslid tuleb tervena alla neelata iga päev samal ajal. Kapsleid ei tohi avada, purustada või närida ega lahustada kapsli sisu.

AUGTYRO't võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2), aga seda ei tohi võtta koos greibi, greibimahla ega pomerantsiga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus erinevate kasvajatüüpide korral

AUGTYRO kasu on kindlaks tehtud ühe uuringurühmaga uuringutes, mis hõlmasid täiskasvanud patsiente (N = 88), kelle kasvajatüüpi esinesid *NTRK* geenifusioonid. AUGTYRO soodsat toimet on näidatud üldise ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal piiratud arvu kasvajatüüpide korral. Toime võib olla kvantitatiivselt erinev olenevalt nii kasvaja tüübist kui ka kaasnevatest geneetilistest muutustest (vt lõik 5.1).

Kesknärvisüsteem (KNS)

AUGTYRO't saavatel patsientidel on teatatud laiaast kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete spektrist, sealhulgas peeringlus, ataksia ja kognitiivsed häired (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb nendest AUGTYRO'ga seotud riskidest teavitada, kuna need võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kui neil esinevad kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed (vt lõik 4.7). Läähtudes kõrvaltoime raskusastmest, tuleb AUGTYRO kasutamine kas katkestada ja seejärel pärast paranemist taas alustada sama või vähendatud annusega või ravi jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (*interstitial lung disease*, *ILD*) / pneumoniit

Patsiente tuleb juhendada teatama *ILD*/pneumoniidi sümptomitest, mille hulka võivad kuuluda õhupuudus, kõha, vilistav hingamine, valu või pigistustunne rinnus ja hemoptüüs. Patsiente tuleb jälgida *ILD*-le/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite tekke või ägenemise suhtes.

ILD/pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb ravi AUGTYRO'ga viivitamatult katkestada ja kui *ILD*/pneumoniidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Luumurrud

Kliinilistes uuringutes on AUGTYRO'ga ravitud täiskasvanutel ja lastel teatatud luumurdudest. Mõned luumurrud tekkisid täiskasvanutel ja lastel kahjustatud piirkonnas kukkumise või muu trauma tagajärjel. Mõnel patsiendil teatati radioloogilistest kõrvalekalletest, mis võivad viidata kasvaja kaasatusele. Nii täiskasvanutel kui ka lastel esines enamik luumurde alajäsemetes (nt pindluu-, sääreluu- või labajala luude murrud). Viivitamatult tuleb hinnata patsiente, kellel esinevad luumurdude nähud või sümptomid (nt valu, liikuvuse muutused, deformatsioon).

Hepatotoksilisus

AUGTYRO'ga ravitud patsientidel on teatatud ravimitekkelisest hepatotoksilisusest (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni analüüsi, sealhulgas *ALAT*-i, *ASAT*-i ja bilirubiini, tuleb jälgida vastavalt kliinilistele näidustustele.

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole AUGTYRO't uuritud. AUGTYRO't ei tohi kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võimaliku üleannustamise ja suurenenud kõrvaltoimete riski tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel

AUGTYRO võib rasedale manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3.).

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne ravi alustamist AUGTYRO'ga teha laboratoorne rasedustest. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb ravi ajal AUGTYRO'ga ja 2 kuu jooksul pärast viimast annust kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

AUGTYRO võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete, sealhulgas suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Meespatsientidel, kellel on rasestumisvõimelised naispartnerid, tuleb ravi ajal AUGTYRO'ga ja 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutada kondoomi (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Lapsed

Pikaajalised ohutusandmed AUGTYRO kasutamise kohta 12-aastastel ja vanematel lastel puuduvad.

Ravimite koostoimed

AUGTYRO kasutamine koos tugeva või mõõduka CYP3A/P-gp inhibiitoriga suurendab repotrektiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5), mis võib suurendada kõrvaltoimete tekke riski. AUGTYRO ja tugeva või mõõduka CYP3A/P-gp inhibiitori samaaegset manustamist tuleb vältida.

Ravi ajal AUGTYRO'ga tuleb vältida greibi ja greibitoodete tarbimist.

AUGTYRO ja tugeva või mõõduka CYP3A/P-gp indutseerija samaaegne manustamine vähendab repotrektiniibi kontsentratsiooni (vt lõik 4.5), mis võib vähendada AUGTYRO efektiivsust, ja seda tuleb vältida.

Abiained

AUGTYRO sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmete põhjal on repotrektiniib CYP3A4 ja P-gp substraat.

Teiste ainete toime repotrektiniibile

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorite toime repotrektiniibile

Itrakonasooli (tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor) mitme suukaudse annuse samaaegne manustamine ühekordse 80 mg repotrektiniibi annusega suurendas repotrektiniibi AUC_{0-inf} -i 5,9 korda ja C_{max} -i 1,7 korda. AUGTYRO samaaegne manustamine tugevate või mõõdukate CYP3A4 või P-gp inhibiitoritega (sh ritonaviir, sakvinaviir, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, verapamiil, nifedipiin, felodipiin, fluvoksamiin, greip või pomerants) suurendab repotrektiniibi plasmakontsentratsiooni ning seda tuleb seetõttu vältida (vt lõik 4.4).

CYP3A4 ja P-gp indutseerijate mõju repotrektiniibile

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 ja P-gp indutseerija) mitme suukaudse annuse samaaegne manustamine 160 mg repotrektiniibi ühekordse annusega vähendas repotrektiniibi AUC_{0-inf} -i 92% ja C_{max} -i 79% võrra. AUGTYRO ja tugevate või mõõdukate CYP3A4 või P-gp indutseerijate (sh karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*), apalutamiid, ritonaviir) samaaegne manustamine vähendab repotrektiniibi plasmakontsentratsiooni ja seda tuleb seetõttu vältida (vt lõik 4.4).

Repotrektiniibi toime teistele ainetele

Repotrektiniibi toime CYP3A4 substraatidele

Repotrektiniib on mõõdukas CYP3A4 indutseerija. 160 mg repotrektiniibi samaaegne manustamine üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgnes kaks korda ööpäevas manustamine 7 päeva jooksul, vähendas midasolaami (CYP3A4 substraat) ühekordse suukaudse annuse AUC_{0-inf} -i 69% ja C_{max} -i 48% võrra. CYP3A4 substraatide (sh tsisapriid, tsüklosporiin, fentanüül, takroliimus,

alfentaniil, siroliimus, everoliimus, lovastatiin ja simvastatiin) samaaegsel manustamisel repotrektiniibiga tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb ravi ebaõnnestumise risk.

Repotrektiniibi toime CYP2B6 substraatidele

In vitro uuringud viitavad sellele, et repotrektiniib on CYP2B6 indutseerija. AUGTYRO samaaegne manustamine tundlike CYP2B6 substraatidega (sh bupropioon, efavirens) võib vähendada nende ekspositsiooni.

Repotrektiniibi toime PXR-i reguleeritavate ensüümide substraatidele

In vitro uuringud osutavad, et repotrektiniib võib indutseerida pregnaani X-retseptori (PXR) reguleeritavaid ensüüme, mille hulgas on CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT. *In vitro* andmed osutavad ka, et repotrektiniib inhibeerib CYP2C8, CYP2C9 ja UGT1A1. Induktsiooni ja inhibitsiooni *in vivo* puhastoiمة ega kliiniline olulisus ei ole teada. AUGTYRO ja CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19 substraatide (sh repagliniid, varfariin, tolbutamiid või omeprasool) samaaegne manustamine võib muuta nende ekspositsiooni.

Repotrektiniibi toime teistele transporterite substraatidele

In vitro andmed näitavad, et repotrektiniib inhibeerib P-gp-d, rinnavähi resistentsusvalku (*breast cancer resistant protein*, BCRP), orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP1B1), mitme ravimi ja toksiinide väljavoolu valku (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1) ja MATE2-K-d. AUGTYRO ja tundlike P-gp (sh dabigatraaneteksilaat, digoksiin, edoksabaan või feksofenadiin), BCRP (sh metotrekstaat, rosuvastatiin, sulfasalasiin), OATP1B1 (sh valsartaan, statiinid), MATE1 või MATE2-K substraatide (sh metformiin) samaaegne manustamine võib suurendada nende ekspositsiooni. Kliiniline olulisus on teadmata.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Repotrektiniib on mõõdukas CYP3A4 indutseerija, mis võib vähendada progestiini või östrogeeni ekspositsiooni määral, mis võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete, sealhulgas suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu soovitatakse süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel kasutada barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naispatsientidel tuleb enne ravi alustamist AUGTYRO'ga teha laboratoorne rasedustest.

Rasestumisvõimelistel naispatsientidel tuleb ravi ajal AUGTYRO'ga ja 2 kuu jooksul pärast viimast annust kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. AUGTYRO võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete, sealhulgas suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Kui kasutatakse hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, tuleb rasestumisvõimelistele naistele soovitada kasutada täiendavat rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelised naispartnerid, peavad ravi ajal AUGTYRO'ga ja 4 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama kondoomi.

Rasedus

AUGTYRO kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete ja ravimi toimemehhanismi põhjal võib repotrektiniibi rasedatele manustamisel kahjustada loodet. AUGTYRO't ei tohi kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi AUGTYRO'ga. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas repotrektiniibi või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada AUGTYRO'ga ravi ajaks ja viimasest annusest 10 päeva möödumiseni.

Fertiilsus

Repotrektiniibiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Repotrektiniibi toime meeste ega naiste fertiilsusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AUGTYRO mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada AUGTYRO võimalike kesknärvisüsteemi toimete ja nägemishäirete eest, kuna eed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada, et nad ei juhiks autot ega kasutaks masinaid, kui neil esinevad kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed ja nägemishäired (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed täiskasvanutel olid pearinglus (65%), düsgeusia (57%), kõhukinnisus (39%), paresteesia (39%), aneemia (38%) ja düspnoe (31%). Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid kopsupõletik (6,2%), düspnoe (3,5%), pleuraefusioon (3,0%), pürektsia (1,2%), lihasenõrkus (1,1%), aneemia (1,1%) ja pneumoniit (1,1%). 43%-l patsientidest esines ≥ 3 . astme kõrvaltoimeid ning kõige sagedamini teatati aneemiast (8,8%), düspnoest (6,7%), kopsupõletikust (5,7%), kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest veres (3,4%), kehakaalu suurenemisest (3,2%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest (2,7%), pleuraefusioonist (2,3%) ja neutrofiilide arvu vähenemisest (2,1%). Tekkinud kõrvaltoime tõttu tuli ravi jäädavalt lõpetada 6,2%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Tabelites 3 ja 4 on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest, millest teatati AUGTYRO'ga ravitud täiskasvanutel ($n = 565$) uuringus TRIDENT-1 ja lastel ($n = 38$) uuringus CARE. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedustel, mis tuvastati patsientidel, kes said kliinilises uuringus AUGTYRO't mediaankestusega 7,6 kuud. Teavet peamise kliinilise uuringu kohta vt lõik 5.1.

Tabel 3. AUGTYRO'ga ravitud täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimed

		Kõik raskusastmed (%)	≥ 3. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Väga sage	kopsupõletik	10,3	5,7
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	aneemia	38,1	8,8
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Sage	hüperurikeemia ^a	5,0	0,7
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	pearinglus ^b	65,5	3,2
	ataksia ^c	29,0	0,5
	kognitiivsed häired ^d	22,3	1,2
	paresteesia ^e	39,1	0,7
	perifeerne sensoorne neuropaatia ^f	20,2	1,1
	unehäired ^g	17,3	0,2
	peavalu	20,0	0,4
	düsgeusia ^h	56,5	0
Silma kahjustused			
Väga sage	nägemishäired ⁱ	14,2	0,5
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	düspnoe	31,3	6,7
	köha	18,9	0,2
Sage	pneumoniit ^j	3,2	0,9
	pleuraefusioon	7,1	2,3
Seedetrakti häired			
Väga sage	iiveldus	20,7	1,2
	oksendamine	14,5	1,1
	kõhukinnisus	39,3	0,2
	kõhulahtisus	15,0	0,9
Sage	kõhuvalu	7,3	0,5
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	lihaseenõrkus	21,6	1,9
	jäsemevalu	11,9	0,4
	artralgia	15,2	0,4
	müalgia	12,2	0,5
	seljavalu	10,1	0,5
Sage	luumurrud ^k	3,5	0,5

		Kõik raskusastmed (%)	≥ 3. raskusaste (%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	pürekia	12,7	0,7
	väsimus	24,8	1,2
	söögiisu vähenemine	11,3	0,4
	perifeerne ödeem	11,7	0
Uuringud			
Väga sage	kreotiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	17,5	3,4
	kehakaalu suurenemine	14,7	3,2
	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	22,1	1,9
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	20,9	2,7
Sage	lümfotsüütide arvu vähenemine	4,6	1,6
	valgeliblede arvu vähenemine	9,0	0,9
	neutrofiilide arvu vähenemine	8,0	2,1
	gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	6,7	1,2
	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	8,3	1,1
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Sage	kukkumine	4,6	0,5

^a Hüperurikeemia (hüperurikeemia, kusihappesisalduse suurenemine veres).

^b Pearinglus (pearinglus, vertiigo, posturaalne pearinglus, pingutuspearinglus, asendivertiigo).

^c Ataksia (ataksia, kõnnakuhäire, tasakaaluhäire, väikeaju ataksia, koordineerimishäire, nüstagm).

^d Kognitiivsed häired (mäluhäire, tähelepanuhäired, kognitiivne häire, segasusseisund, deliirium, amneesia, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, afaasia, teadvuse seisundi muutused, teadvuse hägustumine, bradüfreenia, luulud, düsgraafia, hallutsinatsioonid, intellektipuue, vaimne häire, vaimse seisundi muutused, neuroloogiline decompensatsioon).

^e Paresteesia (paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia, põletustunne, anesteesia, „sipelgate jooksmise“ tunne).

^f Perifeerne sensoorne neuropaatia (neuralgia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, polüneuropaatia).

^g Unehäired (unisus, unetus, hüpersomnia, uneapnoe, unehäired, ebanormaalsed unenäod, narkolepsia, obstruktiivne uneapnoe, norskamine).

^h Düsgeusia (düsgeusia, maitseastingu häire, ageusia, tundlikkuse häired, allodüünia, hüpogeusia, aistingute ja taju kadumine).

ⁱ Nägemishäired (hägune nägemine, nägemispuue, kuivsilmsus, fotofoobia, nägemisvälja defekt, konjunktiviit, diploopia, silmavalu, periorbitaalne ödeem, astenopia, katarakt, silma hematoom, valgustundlikkusreaktsioon, nägemisteravuse vähenemine, klaaskeha hõljumid, blefarospasm, tuumakae, värvipimedus, silmainfektsioon, silmaödeem, silma turse, silmalau haigusseisund, silmalau vigastus, silmalau sügelus, glaukoom, iridotsükliit, müopia, hämaruspimesus, oftalmiline võõtohtis, silmakooptur).

^j Pneumoniit (pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus).

^k Luumurrud (jalalaba luude murrud, roidemurd, patoloogiline luumurd, puusanapa murd, hüppeliigese pekse murd, reieluu murd, pindluu murd, lülisamba kompressioonmurd, rinnaku murd, ülajäseme murd).

Tabel 4. Uuringus CARE AUGTYRO'ga ravitud ≤ 18 aasta vanustel lastel esinenud kõrvaltoimed*

		Kõik raskusastmed (%)	≥ 3. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Sage	kopsupõletik	5,3	2,6
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage	aneemia	50,0	15,8

		Kõik raskusastmed (%)	≥ 3. raskusaste (%)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage	suurenenud söögiisu	13,2	0
	hüperkaleemia	10,5	0
	hüperurikeemia ^a	15,8	0
Närvisüsteemi häired			
Väga sage	pearinglus	21,1	0
	ataksia ^b	15,8	0
	kognitiivsed häired ^c	10,5	0
	paresteesia	13,2	0
	unehäired ^d	18,4	2,6
	peavalu	31,6	0
	düsgeusia ^e	26,3	0
Sage	perifeerne sensoorne neuropaatia ^f	5,3	0
Silma kahjustused			
Väga sage	nägemishäired ^g	10,5	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	düspnoe	15,8	2,6
	köha	26,3	0
Sage	pleuraefusioon	5,3	2,6
Seedetrakti häired			
Väga sage	iiveldus	28,9	0
	oksendamine	21,1	0
	kõhukinnisus	39,5	2,6
	kõhulahtisus	18,4	5,3
	kõhuvalu	15,8	2,6
Sage	suu paresteesia	7,9	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	luumurrud ^h	18,4	5,3
	artralgia	10,5	0
Sage	müalgia	7,9	0
	lihasenõrkus	7,9	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	püreeksia	26,3	0
	väsimus	36,8	2,6
Uuringud			
Väga sage	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	15,8	0
	kehakaalu suurenemine	26,3	15,8
	lümfotsüütide arvu vähenemine	18,4	0
	valgeliblede arvu vähenemine	23,7	0
	neutrofiilide arvu vähenemine	21,1	2,6
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	23,7	2,6
	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	13,2	0
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Sage	kukkumine	7,9	0

^a Hüperurikeemia (hüperurikeemia, kusihappesisalduse suurenemine veres).

^b Ataksia (kõnnakuhäire, ataksia).

^c Kognitiivsed häired (afaasia, segasus seisund, mäluhäired, aktiivsuse- ja tähelepanuhäire, teadvuse hägustumine).

^d Unehääred (unetus, obstruktiivne uneapnoe).

^e Düsgeusia (düsgeusia, allodüünia).

^f Perifeerne sensoorne neuropaatia (perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia).

^g Nägemishäired (hägune nägemine, silmavalu, homonüümne hemianoopia, fotofoobia, nägemishäired).

^h Luumurrud (hüppeliigese pekse murrud, labajala luude murrud, koormusmurd, pindluu murrud, murrud, sääreluumurrud).

* Esinemissageduse andmed hõlmavad ka andmeid kahelt täiskasvanult.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pearinglus

565 täiskasvanud patsiendist, kes said TRIDENT-1 uuringus vähemalt ühe AUGTYRO annuse, teatati 65,5%-l (370/565) patsientidest pearinglusest (sealhulgas pearinglus, vertiigo, posturaalne pearinglus, pingutuspearinglus ja asendivertiigo); 3. astme pearinglusest teatati 3,2%-l (18/565) patsientidest.

Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 7 päeva (vahemik: 1 päev kuni 2,1 aastat). Seisund lahenes 187 patsiendil (50,5%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 40,0 nädalat (vahemik: 0,1...323,6+ nädalat). Annuse vähendamist vajas pearingluse tõttu 11,5% (65/565) patsientidest ja 10,3%-l (58/565) patsientidest tuli AUGTYRO annustamine katkestada.

Ataksia

Ataksiast (sealhulgas ataksia, kõnnakuhäired, tasakaaluhäired, väikeaju ataksia ja koordinatsioonihäire) teatati 29,0%-l (164/565) patsientidest; 3. astme ataksia esines 0,5%-l (3/565) patsientidest. Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 17 päeva (vahemik: 1 päev kuni 3,1 aastat). Seisund lahenes 85 patsiendil (51,8%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 28,4 nädalat (vahemik: 0,4+...257,6+ nädalat). Annuse vähendamist vajas ataksia tõttu 7,6% (43/565) patsientidest, 5,0% (28/565) vajas ravi katkestamist ja 0,2%-l (1/565) patsientidest tuli AUGTYRO annustamine ataksia tõttu lõpetada.

Kognitiivsed häired

Kognitiivsetest häiretest teatati 22,3%-l (126/565) patsientidest. Kognitiivsete häirete hulka kuulusid mäluhäired (12,2%), tähelepanuhäired (10,3%), kognitiivsed häired (6,2%), segasus seisund (2,1%), deliirium (1,2%), amneesia (0,9%), aktiivsus- ja tähelepanuhäire, afaasia (kumbki 0,7%), teadvuse hägustumine (0,5%), teadvuse seisundi muutused, neuroloogiline decompensatsioon (kumbki 0,4%), bradüfreenia, luulud, düsgraafia, hallutsinatsioonid, intellektipuu, vaimne häire ja vaimse seisundi muutus (igauks 0,2%); 3. astme kognitiivsetest häiretest teatati 1,2%-l (7/565) patsientidest. Kognitiivsete häirete avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 37 päeva (vahemik: 1 päev kuni 2,1 aastat). Seisund lahenes 56 patsiendil (44,4%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 69,3 nädalat (vahemik: 0,1...235,7+ nädalat). Annuse vähendamist vajas kognitiivse häire tõttu 1,9% (11/565) patsientidest, 1,6%-l (9/565) patsientidest tuli AUGTYRO annustamine katkestada ja 0,9%-l (5/565) patsientidest tuli AUGTYRO annustamine lõpetada.

Teatatud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane nii kesknärvisüsteemi metastaasidega kui ka ilma nendeta patsientidel.

Luumurrud

Luumurdudest (sealhulgas jalalaba luude murrud, roidemurd, patoloogiline murd, puusanapa murd, pahkluu murd, reieluu murd, pindluu murd, lülisamba kompressioonmurd, rinnaku murd, ülajäseme murd) teatati 3,5%-l (20/565) patsientidest; 3. astme luumurdudest teatati 0,4%-l (2/565) patsientidest. Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,6 kuud (vahemik: 10 päeva kuni 2,5 aastat). Seisund lahenes 10 patsiendil (50,0%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 40 nädalat (vahemik: 0,1...220,9+ nädalat). Annustamine tuli katkestada 0,7%-l (4/565) patsientidest. Ravi AUGTYRO'ga tuli luumurru tõttu lõpetada 0,2%-l (1/565) patsientidest.

Luumurdudest (sealhulgas pahkluu murd, jalalaba luude murrud, luumurd, koormusmurd, sääreluu murd ja pindluu murd) teatati 18,4%-l (7/38) lastest; 3. astme luumurdudest teatati 5,3%-l (2/38) lastest. Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 4,2 kuud (vahemik: 25 päeva kuni 16,9 kuud). Seisund lahenes 57,1%-l (4/7) patsientidest, lahenemiseni kulunud ajavahemik oli 10 päeva kuni

6,7 kuud. Annustamine tuli katkestada 10,5%-l (4/38) patsientidest. Ravi AUGTYRO'ga tuli luumurru tõttu lõpetada 2,6%-l (1/38) lastest.

ILD / pneumoniit

AUGTYRO'ga ravitud 565 patsiendi hulgas esines ILD-d/pneumoniiti 3,2%-l (18/565) patsientidest; 3. astme ILD-d/pneumoniiti esines 0,9%-l (5/565) patsientidest. Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 56 päeva (18 päeva kuni 11,7 kuud). Seisund lahenes 12 patsiendil (66,7%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 7,4 nädalat (vahemik: 0,6...67,7 nädalat). Annuse katkestamist vajas 1,4% (8/565) patsientidest, 0,5% (3/565) patsientidest vajas annuse vähendamist ja 0,9% (5/565) patsientidest lõpetas AUGTYRO'ga ravi ILD/pneumoniidi tõttu jäädavalt.

Düspnoe

AUGTYRO'ga ravitud 565 patsiendist esines düspnoed 31,3%-l (177/565), 3. astme düspnoed esines 5,1%-l (29/565). Düspnoe avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 43 päeva (vahemik: 1 päev kuni 2,1 aastat). Seisund lahenes 75 patsiendil (42,4%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 35,6 nädalat (vahemik: 0,1...269,1+ nädalat). Annuse vähendamist vajas düspnoe tõttu 1,6% (9/565) patsientidest, ravi katkestamist 6,5% (37/565) ja 1,1%-l (6/565) patsientidest tuli AUGTYRO annustamine jäädavalt lõpetada.

Hepatotoksilisus

AUGTYRO'ga ravitud 565 patsiendist esines 22,1%-l (125/565)alaniini transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, 20,9%-l (118/565) esines aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, sealhulgas 3. astme ALAT aktiivsuse suurenemine 1,8%-l (10/565) ja ASAT aktiivsuse suurenemine 2,5%-l (14/565). Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 19 päeva (vahemik: 1 päev kuni 2,9 aastat). Seisund lahenes 120 patsiendil (78,9%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5 nädalat (0,7+ kuni 92,0+ nädalat). Annustamine tuli katkestada 3%-l (17/565) patsientidest, 1,2%-l (7/565) tuli annust vähendada.

Nägemishäired

AUGTYRO'ga ravitud 565 patsiendil esines muutusi nägemises 14,2%-l (80/565) patsientidest, 3. astme nägemishäireid esines 0,5%-l (3/565) patsientidest. Nägemishäired hõlmasid ähmast nägemist (4,1%), nägemispuuet (2,3%) ja kuivsilmsust (1,6%). Seisund lahenes 34 patsiendil (42,5%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 0,1 nädalat kuni 226,9+ nädalat. Annustamise katkestamist vajas nägemishäire tõttu 1,2% (7/565) patsientidest, 0,2% (1/565) patsientidest vajas annuse vähendamist ja 0,2% (1/565) patsientidest katkestas ravi AUGTYRO'ga jäädavalt.

Lihasenõrkus

AUGTYRO võib põhjustada lihastenõrkust koos kreatiini fosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemisega või ilma selleta. AUGTYRO'ga ravitud 565 patsiendist esines lihastenõrkust 21,6%-l (122/565), 3. astme lihastenõrkust esines 1,9%-l (11/565). Lihastenõrkuse avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 39 päeva (vahemik: 1 päev kuni 3,4 aastat). Seisund lahenes 49 patsiendil (40,2%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 86,6 nädalat (0,3 kuni 236,6+ nädalat). Annustamise katkestamist vajas lihastenõrkuse tõttu 5,5% (31/565) patsientidest, 4,8% (27/565) patsientidest vajas annuse vähendamist ja 0,9% (5/565) patsientidest lõpetas ravi AUGTYRO'ga jäädavalt.

Lapsed

AUGTYRO ohutust hinnati I/II faasi avatud ühe ravirühmaga mitmekeskuselises mitme kohordiga uuringus CARE 38 lapsel (sealhulgas 22 last vanuses < 12 aastat, 14 last vanuses 12...17 aastat ja 2 patsienti vanuses ≥ 18 aastat), kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline kasvaja, mis sisaldas ALK, ROS1 või NTRK1...3 geenifusiooni. 14 patsiendist vanuses 12...17 aastat olid 7 patsienti NTRK-positiivsed.

Lastel täheldatud kõrvaltoimete sagedus ja intensiivsus olid võrreldavad täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimete omaga, v.a luumurrud, mida lastel tähendati suurema sagedusega (18,4%) kui täiskasvanutel (3,5%). Täiskasvanutel ja lastel teatatud kõrvaltoimete spektris erinevusi ei ilmnenud,

uusi või ootamatuid kõrvaltoimeid ei täheldatud. Täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka lastel ja noorukitel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel olid kõhukinnisus, väsimus ja peavalu. Kõige sagedasemad ≥ 3 . astme kõrvaltoimed lastel olid kehakaalu suurenemine, kõhulahtisus ja luumurrud.

Eakad

AUGTYRO't saanud 565 patsiendist 25% olid 65-aastased või vanemad ja 6% olid 75-aastased või vanemad. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli < 65 -aastaste ja ≥ 65 -aastaste patsientide puhul üldiselt sarnane. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 65...75-aastastel patsientidel (48%) ja ≥ 75 -aastastel patsientidel (63%) suurem kui 18...65-aastastel patsientidel (37%). Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed ≥ 65 -aastastel patsientidel olid kopsupõletik, düspnoe ja pleuraefusioon. Ravi katkestamise määr oli 65...75-aastaste (16%) ja ≥ 75 -aastaste (23%) patsientide seas kõrgem kui 18...65-aastaste patsientide (9%) seas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused AUGTYRO üleannustamisega on piiratud. Üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks määratud. Üleannustamise korral tuleb arstil kasutada üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX28.

Toimemehhanism

Repotrektiniib on proto-onkogeeni türosiini proteiinkinaasi *ROS1*, tropomüosiini retseptori türosiini kinaaside (TRK) TRKA, TRKB, TRKC ja anaplastilise lümfoomkinaasi (ALK) inhibiitor, mille IC_{50} väärtused on 0,05 kuni 1,04 nM.

ROS1- või TRK-domeene sisaldavad fusioonvalgud võivad läbi pärisuunaliste signaaliülekanalade hüperaktiveerimise viia rakkude piiramatule proliferatsioonile ja võimaliku kasvaja moodustumiseni. Repotrektiniib on nii *in vitro* kui ka *in vivo* näidanud sihtmärgiks olevate fusioon-onkogeene *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC ja vastavate mutatsioonidega valke (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}) ekspresseerivate rakuliinide pärssimist. Repotrektiniib seondub ATP seondumistasku piirile ja väldib sel viisil nn *solvent front* kui ka *gatekeeper*-mutatsioonide steerilist sekkumist.

Südame elektrofüsioloogiline uuring

II faasi uuringus TRIDENT-1 osalenud 334 patsiendi, kes said AUGTYRO't soovitatud annuses (teadmata, kas tühja või täis kõhuga), EKG-andmete analüüs näitas, et keskmise QTcF-i muutuse ravieelsest ($\Delta QTcF$) 90% usaldusvahemiku (*confidence interval*, CI) ülempiir oli mõne ajapunkti hinnangu puhul suurem kui 10 millisekundit (ms), aga jäi < 20 ms.

QTc-intervalli pikenemise suurenenud riskiga patsiente uuringusse TRIDENT-1 ei kaasatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Repotrektiniibi efektiivsust hinnati *ROS1* või *NTRK1...3* ümberasetust sisaldavate soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel I/II faasi mitmekeskuselises ühe ravirühmaga avatud mitme kohordiga kliinilises uuringus (TRIDENT-1). Patsiendid said erinevaid repotrektiniibi annuseid ja raviskeeme (156 (91%) said repotrektiniibi 160 mg suukaudselt üks kord ööpäevas esimese 14 ravipäeva jooksul, millele järgnes 160 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) pimendatud sõltumatu keskse hindamisrühma (*blinded independent central review*, BICR) hinnangul vastavalt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versioonile 1.1. Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) BICR-i hinnangul vastavalt RECIST v1.1-le ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). BICR hindas intrakraniaalset ravivastust vastavalt modifitseeritud RECIST v1.1-le. Kasvaja hindamine koos piltuuringuga viidi läbi vähemalt iga 8 nädala tagant.

ROS1-positiivne NSCLC

Repotrektiniibi efektiivsust hinnati uuringu TRIDENT-1 I/II faasi raames kogutud lokaalselt levinud või metastaatilise *ROS1*-positiivse NSCLC-ga täiskasvanud patsientide alarühmas. Patsientidel pidi olema ECOG sooritusvõime skoor ≤ 1 , mõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le ja ≥ 8 kuud järelkontrolli alates esimesest annusest. *ROS1*-fusioonide tuvastamine kasvajaaproovides tehti prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next-generation sequencing*, NGS), polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) või fluorestskeeruva *in situ* hübriidimise (FISH) analüüsi. Kõik *ROS1*-positiivsed kasvajakud, mis määrati kohaliku FISH-analüüsiga, vajasisid kesklabori kinnitust analüütiliselt valideeritud NGS-analüüsiga. *ROS1*-fusioonid tuvastati NGS-iga 57%-l, FISH-iga 22%-l ja PCR-iga 21%-l patsientidest. Kõiki patsiente hinnati ravieelselt kesknärvisüsteemi kahjustuste suhtes.

121 *ROS1* inhibiitorit mittesaanud patsiendi vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik: 28...93), 23% olid 65-aastased või vanemad ja 5% olid 75-aastased või vanemad. Enamik neist olid naised (56%), aasialased (60%) või valgenahalised (30%) ega olnud kunagi suitsetanud (63%). ECOG sooritusvõime ravieelse skoor oli 0 (38%) või 1 (62%). Ravieelselt oli 92%-l patsientidest metastaatiline haigus, 25%-l olid BICR-i hinnangul kesknärvisüsteemi metastaasid; 97%-l oli adenokartsinoom; 26% patsientidest oli enne saanud plaatinapõhist keemiaravi lokaalselt levinud või metastaatilise haiguse tõttu.

107 patsiendi, keda oli ravitud ühe eelneva *ROS1* TKI-ga (krisotiniib 77%, entrektiniib 21% ja tseritiniib 3%) ilma eelneva plaatinapõhise keemiaravita, vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik: 33...81), 29% olid 65-aastased või vanemad ja 8% olid 75-aastased või vanemad. Enamik neist olid naised (74%), aasialased (42%) või valgenahalised (49%), ei olnud kunagi suitsetanud (68%) ja nende ECOG sooritusvõime skoor oli ravieelselt 0 (34%) või 1 (66%). Uuringu alguses oli 98%-l patsientidest metastaatiline haigus, 40%-l olid BICR-i hinnangul kesknärvisüsteemi metastaasid ja 96%-l oli adenokartsinoom.

Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused *ROS1*-positiivsetel NSCLC-ga patsientidel BICR-i hinnangul

Efektiivsuse parameetrid	<i>ROS1</i> inhibiitorit mittesaanud patsiendid (N = 121)	<i>ROS1</i> inhibiitoriga eelnevalt ravitud patsiendid (N = 107)
Kinnitatud üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Täieliku ravivastuse määr N (%)	15 (12)	8 (8)
Osalise ravivastuse määr N (%)	78 (65)	44 (41)

Efektiivsuse parameetrid	ROS1 inhibiitorit mittesaanud patsiendid (N = 121)	ROS1 inhibiitoriga eelnevalt ravitud patsiendid (N = 107)
Ravivastuse kestuse mediaan (mDOR) kuudes (95% CI)	33,6 (25,5; NE)	14,8 (7,6; NE)
Vahemik (kuudes)	1,4+...49,7+	1,8+...31,4
12 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

DOR-i näitajad on saadud K-M-meetodil.

Minimaalne järelkontroll kestis 7 kuud.

+ märgib kestvat ravivastust.

NE: mittehinnatav

TKI-d varem mittesaanud patsientide puhul oli ravivastuse saamiseni kulunud aja mediaan 1,84 (vahemik 1,5...7,4) kuud ja varem TKI-ga ravitud patsientide puhul 1,84 (vahemik 1,6...22,1) kuud.

121-st TKI-d varem mittesaanud patsiendist olid 14-l ravieelselt BICR-i hinnangul mõõdetavad kesknärvisüsteemi metastaasid (4-l patsiendil toimus kesknärvisüsteemiga seotud sekkumine 60 päeva jooksul alates uuringuravi esimesest annusest), intrakraniaalset ravivastust täheldati neist 12 patsiendil (3 CR-i ja 9 PR-i), seega oli intrakraniaalne ORR 86% (95% CI: 57; 98). 107-st eelnevalt TKI-d saanud patsiendist, kes ei olnud saanud varem plaatinapõhist keemiaravi, olid 23-l ravieelselt BICR-i hinnangul mõõdetavad kesknärvisüsteemi metastaasid (7-l patsiendil toimus kesknärvisüsteemiga seotud sekkumine 60 päeva jooksul alates uuringuravi esimesest annusest), intrakraniaalset ravivastust täheldati neist 10 patsiendil (2 CR-i ja 8 PR-i), seega oli intrakraniaalne ORR 44% (95% CI: 23; 66).

35-l eelnevalt ROS1 TKI-d saanud patsiendil, kellel esines lahusti frondi mutatsioon, oli ORR 51,4% (95% CI: 34,0; 68,6).

NTRK geenfusiooni suhtes positiivsed soliidtuumorid

Repotrektiniibi efektiivsust hinnati patsiendipopulatsioonis, kellel olid lokaalselt levinud (opereerimiseks, kiiritusraviks või multimodaalseks raviks sobimatud) või metastaatilised *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsed soliidtuumorid ja kelle andmed olid kogutud I/II faasist. Patsientidel pidi olema ECOG sooritusvõime skoor ≤ 1 , mõõdetav haigus RECIST v1.1 alusel ja ≥ 8 kuud järelkontrolli alates esimesest annusest. *NTRK* geenifusioonid määrati kasvajaaproovides prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades NGS-, PCR- või FISH-analüüsi. Kõik *NTRK* 1...3 geenifusiooni suhtes positiivsed kasvaja, mis määrati kohaliku FISH-analüüsiga, vajasis kesklabori kinnitust analüütiliselt valideeritud NGS-analüüsiga. *NTRK*-fusioonid tuvastati NGS-iga 96%-l, FISH-iga 2,5%-l ja PCR-iga 1,7%-l patsientidest. Kõiki patsiente hinnati ravieelselt kesknärvisüsteemi kahjustuste suhtes.

I/II faasis oli 51 TKI-d varem mittesaanud patsiendi vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 25...84), 41% olid 65-aastased või vanemad ja 12% olid 75-aastased või vanemad. Enamik neist olid naised (53%), aasialased (51%) või valgenahalised (25%). ECOG sooritusvõime ravieelne skoor oli 0 (45%) või 1 (55%). Ravieelselt oli 96%-l patsientidest metastaatiline haigus, 20%-l olid BICR-i hinnangul kesknärvisüsteemi metastaasid.

Kõige sagedasemad kasvaja olid NSCLC 53%, kilpnäärmevähk 12%, süljenäärmevähk 10% ja pehmete kudede sarkoom 6%.

I/II faasis oli 69-st varem TKI-ga ravi saanud patsiendist 17% saanud 2 varasemat TKI-kuuri, 52% patsientidest oli saanud larotrektiniibi ja 46% entrektiniibi, vanuse mediaan oli 56 aastat (vahemik: 18...81), 36% olid 65-aastased või vanemad ja 7% olid 75-aastased või vanemad. Patsiendid olid naised (48%), aasialased (30%) või valgenahalised (58%). ECOG sooritusvõime ravieelne skoor oli 0 (39%) või 1 (61%). Ravieelselt oli 91%-l patsientidest metastaatiline haigus ja 23%-l

patsientidest olid BICR-i hinnangul kesknärvisüsteemi metastaasid. Kõige sagedasemad kasvaja olid NSCLC 25%, süljenäärmevähk 17%, pehmete kudede sarkoom 15% ja kilpnäärmevähk 10%.

ORR-i ja DOR-i hindas BICR vastavalt RECIST v1.1-le. BICR hindas intrakraniaalset ravivastust vastavalt modifitseeritud RECIST v1.1-le. Kasvaja hindamine koos piltuuringuga viidi läbi vähemalt iga 8 nädala tagant. Peamised efektiivsusanalüüsi populatsioonid hõlmasid 51 TKI inhibiitorit mittesaanud patsienti ja 69 patsienti, kes olid eelnevalt saanud 1 TKI inhibiitorit. Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtte efektiivsuse tulemustest vähemalt 8 kuu pikkuse järelkontrolliperioodi jooksul.

Tabel 6. Üldine efektiivsus BICR-i hinnangul *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsete kasvajatega täiskasvanutel

Efektiivsuse parameetrid	Varem TKI-d mittesaanud patsiendid (n = 51)	Varem TKI-d saanud patsiendid (n = 69)
Kinnitatud üldine ravivastuse määr, % (95% CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Täielik ravivastus N (%)	8 (16)	2 (3)
Osaline ravivastus N (%)	22 (43)	31 (45)
Ravivastuse kestuse mediaan kuudes (95% CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Vahemik (kuudes)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12 kuud kestnud ravivastuse % (95% CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

95% CI põhineb Kaplani-Meieri meetodil, kasutades tulemuste hajuvuse hindamisel Greenwoodi valemit.

DOR-i näitajad saadi K-M-meetodil.

Minimaalne järelkontroll kestis 8 kuud.

+ märgib kestva ravivastust.

NE: mittehinnatav

TKI-d varem mittesaanud patsientide puhul oli ravivastuse saamiseni kulunud aja mediaan 1,8 (vahemik 1,6...7,3) kuud ja varem TKI-ga ravitud patsientide puhul 1,9 (vahemik 1,7...3,7) kuud.

30-l *NTRK* TKI-ga ravi saanud patsiendil, kellel esines ravi alguses *solvent front* mutatsioon, oli ORR 53% (95% CI: 34,3; 71,7).

ORR ja DOR kasvajatüüpide kaupa täiskasvanud patsientidel, kellel on *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsed soliidtuumorid, on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemused TKI-ga varem mitteravitud *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsete soliidtuumorite korral

Kasvaja tüüp	Patsiendid (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Vahemik (kuudes)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Kilpnäärmevähk	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Süljenäärmevähk	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Pehme koe sarkoom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Muu*	3	SD, SD, SD	–	–
Kolorektaalvähk	2	CR, SD	–	7,5+
Rinnavähk	2	PD, PD	–	–
Glioblastoom	1	SD	–	–
Kolangiokartsinoom	1	PD	–	–
Perifeerse närvi tupe kasvaja	1	PR	–	23,0+

* Hõlmab söögitoruvähki, eesnäärmevähki ning pea- ja kaelapiirkonna vähki.

PD: (*progressive disease*) progresseeruv haigus; PR: (*partial response*) osaline ravivastus; SD: (*stable disease*) stabiilne haigus.

+ märgib kestvat ravivastust.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused varem TKI-ga ravitud *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsete soliidtuumorite korral

Kasvaja tüüp	Patsiendid (N = 69)	ORR		DOR Vahemik (kuudes)
		n (%)	95% CI	
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Süljenäärmevähk	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Pehme koe sarkoom	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Kilpnäärmevähk	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Muu*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektaalvähk	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokriinne kasvaja	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Kõhunäärmevähk	3	PD, PD, SD	–	–
Kolangiokartsinoom	2	PR, PD	–	1,8
Perifeerse närvi tupe kasvaja	2	PR, PR	–	5,5; 11,1
Rinnavähk	1	PR	–	15,6+

* Hõlmab sapipõievähki, emakakaelavähki, gastrointestinaalset stromaalset tumoreid, mukoepidermoidi ja teadmata algaikmega vähki.

PD: (*progressive disease*) progresseeruv haigus; PR: (*partial response*) osaline ravivastus; SD: (*stable disease*) stabiilne haigus.

+ märgib kestvat ravivastust.

Kuna *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivseid vähkkasvajaid esineb harva, uuriti mitmete erinevate kasvajatüüpidega patsiente, kusjuures mõne kasvajatüübiga patsientide arv oli piiratud, mille tõttu ORR-i hinnang kasvajatüüpide kaupa on ebakindel. Üldpopulatsiooni ORR ei pruugi kajastada oodatavat ravivastust konkreetse kasvajatüübi korral.

AUGTYRO't hinnati I/II faasi avatud ühe ravirühmaga mitmekeskuselises mitme kohordiga uuringus CARE lastel, kellel oli lokaalselt levinud või metastaatiline kasvaja, mis sisaldas *NTRK* muutust. Efektiivsust hinnati patsientidel, kes said AUGTYRO't suukaudselt kas 160 mg üks kord ööpäevas või 160 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgnes 160 mg kaks korda ööpäevas või täiskasvanu samaväärne annus, kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Patsientidel pidi olema Lansky (< 16-aastastel) või Karnofsky (≥ 16-aastastel) skoor vähemalt 50 ja mõõdetav haigus RECIST v1.1 või neuroonkoloogilise ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO) alusel. Patsiendid, kellel oli primaarne kesknärvisüsteemi kasvaja või kesknärvisüsteemi metastaasid, pidid olema neuroloogiliselt stabiilsed ja saama vähemalt 14 päeva enne uuringusse kaasamist stabiilses või vähenevas annuses steroide.

NTRK1...3 geenifusioonid määrati kasvajaproovides prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades NGS-, PCR- või FISH-analüüsi. Kõik *NTRK* geenifusiooni suhtes positiivsed kasvajakud, mis on määratud kohaliku FISH-analüüsiga, vajavad retrospektiivselt kesklabori kinnitust analüütiliselt valideeritud NGS-analüüsiga.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR BICR-i hinnangul RECIST v1.1 või RANO alusel ning teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid DOR ja PFS BICR-i hinnangul RECIST v1.1 või RANO ja OS-i alusel. Kasvaja hindamine koos piltuuringuga viidi läbi vähemalt iga 8 nädala tagant.

Uuringus CARE hinnati 13 *NTRK*-positiivset last (vanusevahemik: 1...15 aastat; 5 olid 12...17-aastased), kellel oli ravieelselt BICR-i hinnangul mõõdetav haigus ja kellel oli tehtud pärast

ravi algust vähemalt üks piltuuring. Neist 5 ei olnud saanud varem NTRK TKI-ga ravi (3 kesknärvisüsteemi kasvajat ja 2 soliidtuumorit) ja 8 olid varem NTRK TKI-ga ravi saanud (3 kesknärvisüsteemi kasvajat ja 5 soliidtuumorit).

5-st varem TKI-ga ravi mittesaanud patsiendist täheldati ühel täielikku ravivastust ning 2 osalist ravivastust. Varem TKI-ga ravi saanud 8 patsiendist said osalise ravivastuse 2 patsienti.

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada AUGTYRO'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta NTRK geenifusiooni suhtes positiivse lokaalselt levinud või metastaatiliste soliidtuumorite korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Repotrektiniibi farmakokineetilisi (FK) näitajaid on iseloomustatud NTRK geenifusiooni suhtes positiivsete soliidtuumoritega ja ROS1-positiivse NSCLC-ga patsientidel ning tervetel isikutel. Repotrektiniibi maksimumkontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraalse pindala ajavahemikus nullist lõpmatuseni (AUC_{0-inf}) suurenemine oli ligikaudu annusega proportsionaalne (kuid vähem kui lineaarne), hinnanguline tõus oli vastavalt 0,78 ja 0,70 ühekordse annuse vahemikus 40 mg kuni 240 mg. Tasakaalukontsentratsiooni korral sõltus FK CYP3A4 autoinduktsiooni tõttu ajast. Keskmise tasakaalukontsentratsiooni (C_{avg}) 160 mg kaks korda ööpäevas annustamisskeemi korral on sarnane C_{avg} -le pärast 160 mg ühekordse annuse manustamist.

Repotrektiniibi hinnanguline tasakaalukontsentratsiooni geomeetriline keskmine (CV%) C_{max} on 572 ng/ml (38,3%), C_{min} on 158 ng/ml (57,7%) ja C_{avg} (AUC_{0-12h} jagatud annustamisintervalliga) on 347 ng/ml (42,3%) 160 mg korral kaks korda ööpäevas.

Imendumine

Pärast repotrektiniibi suurenevate üksikannuste (40 mg kuni 240 mg) suukaudset manustamist esines repotrektiniibi kiire imendumine, tühja kõhuga manustamisel saavutati C_{max} umbes 2...3 tunni pärast. Repotrektiniibi absoluutse biosaadavuse geomeetriline keskmine (CV%) on 45,7% (19,6%).

Suure rasvasisalduse ja suure kalorsusega söök (916 kalorit, 56% rasva) suurendas ühekordse 160 mg (manustatuna 40 mg kapslitenä) suukaudse annuse järgset repotrektiniibi AUC_{0-inf} -i 56% võrra ja C_{max} -i 149% võrra. Ühes teises uuringus suurendas suure rasvasisalduse ja suure kalorsusega söök AUC_{0-inf} -i pärast ühekordset 160 mg suukaudset annust (manustatuna 160 mg kapslitenä) 42% ja C_{max} -i 110% võrra. Sarnast suurenemist (AUC_{0-inf} 36% ja C_{max} 124%) täheldati väikese rasvasisalduse ja väikese kalorsusega söögi korral.

Repotrektiniibi tippkontsentratsioon tekkis ligikaudu 4 kuni 6 tundi pärast 40 mg kuni 160 mg ühekordset suukaudset annust täis kõhuga (suure rasvasisaldusega söök).

Jaotumine

Repotrektiniibi seondumine inimese plasmavalkudega oli *in vitro* 95,4%. Vere ja plasma suhe oli *in vitro* 0,56. Jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) (V_z/F) oli vähipatsientidel pärast 160 mg repotrektiniibi ühekordset suukaudset annust 432 l (55,9%).

Biotransformatsioon

Repotrektiniibi metaboliseerib peamiselt CYP3A4, moodustades hüdroksüülitud metaboliite, millele järgneb sekundaarne glükuronisatsioon. Ükski metaboliit ei ületanud 10% kogu vereringes olevast ravimiga seotud radioaktiivsusest.

Eritumine

Repotrektiniibi eritumine sõltub CYP3A4 autoinduktsiooni tõttu ajast.

Suukaudse kliirensi geomeetriline keskmine (CV%) (CL/F) oli vähipatsientidel pärast 160 mg repotrektiniibi ühekordset suukaudset annust 15,9 l/h (45,5%). Populatsioonifarmakokineetika (popFK) analüüsi põhjal oli ühekordse annuse keskmine (SD) lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) vähipatsientidel hinnanguliselt 68,6 (29,6) tundi ja tasakaalukontsentratsiooni lõplik $t_{1/2}$ hinnanguliselt 44,5 (20,8) tundi.

Pärast 160 mg ^{14}C -repotrektiniibi ühekordset suukaudset manustamist leiti uriinist 4,84% (0,56% muutumatuna) ja väljaheitest 88,8% (50,6% muutumatuna) radioaktiivsusest.

Farmakokineetika erirühmadel

Neerukahjustus

PopFK analüüsis ei mõjutanud kerge (eGFR-CKD-EPI 60 kuni 90 ml/min, $n = 139$) ega mõõdukas (eGFR-CKD-EPI 30 kuni 60 ml/min, $n = 27$) neerukahjustus repotrektiniibi kliirensit. Repotrektiniibi ei ole uuritud raske neerukahjustusega (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min) patsientidel.

Maksakahjustus

PopFK analüüsis ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1,0\text{...}1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> \text{ULN}$, $n = 59$) repotrektiniibi kliirensit. Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times \text{ULN}$) või raske (üldbilirubiin $> 3 \times \text{ULN}$) maksakahjustusega patsientidel ei ole repotrektiniibi farmakokineetika kindlaks tehtud.

Vanuse, kehakaalu, rassi ja soo mõju

PopFK analüüsis ei tuvastatud täiskasvanutel soo, vanuse (18-aastased kuni 93-aastased), kehakaalu (39,5 kg kuni 169 kg) ega rassi (aasialased ja valgenahalised) alusel kliiniliselt olulisi erinevusi repotrektiniibi farmakokineetikas.

Lapsed

FK andmed olid saadaval 12-aastaste ja vanemate laste kohta ($n = 13$, vanus 13 kuni 15 aastat, kehakaal 46,4 kuni 76,7 kg). PopFK simulatsioonide põhjal on 12-aastastel ja vanematel noorukitel sarnane süsteemne ekspositsioon nagu täiskasvanutel, kui neile manustatakse täiskasvanute annust 160 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 160 mg kaks korda ööpäevas.

In vitro uuringud

CYP ensüümid. Repotrektiniib indutseerib CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 ja inhibeerib CYP3A4/5 (seedetrakt), CYP2C8 ja CYP2C9.

Muud ainevahetusrajad. Repotrektiniib inhibeerib UGT1A1.

Transportersüsteemid. Repotrektiniib inhibeerib P-gp-d, BCRP-d, OATP1B1, MATE1 ja MATE2-K-d. Repotrektiniib on P-gp substraat ja MATE2-K ja BCRP potentsiaalne substraat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole repotrektiniibiga läbi viidud.

Genotoksilisus

Repotrektiniib ei olnud *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) testis mutageenne.

Annustes > 100 mg/kg nominaalannusena põhjustas repotrektiniib inimese lümfoblastoidi rakuliini TK6 rakkudes *in vitro* ja rottide luuüdis *in vivo* aneugeense mehhanismi kaudu mikrotuumade moodustumist. Loomade ekspositsioon aneugeenilisusele täheldatavat toimet mitteavaldava annuse (*no observed effect level*, NOEL) korral oli ligikaudu 3,4-kordne inimese ekspositsioon soovitatava kliinilise annuse korral (AUC alusel).

Reproduktsioonitoksilisus

Esialgses embrüo/loote arengu uuringus rottidel täinetel rottidel teratogeenset toimet ja toimeid embrüole/lootele (loote välised väärendid: tagajäsemete malrotatsioon ja loote vähenenud kaal) ning toimet emale (koorikud nahal ja abrasioon kaela- ja rindkere piirkonnas ning kehakaalu suurenemine) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähem kui 2 korda suuremad inimestele soovitatava kliinilise annuse kasutamisel saavutatavatest väärtustest.

Repotrektiniibiga ei ole spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Üldistes toksilisuse uuringutes, mis viidi läbi rottidel ja makaakidel, ei täheldatud mõju isas- ega emasloomade suguelunditele ühegi uuritud annuse korral, mis olid rottide puhul võrdväärsed kuni 2-kordse ekspositsiooniga isas- ja 2,6-kordse ekspositsiooniga emasloomadel ning makaakide puhul ekspositsiooniga, mis oli väiksem kui inimese ekspositsioon soovitatud kliinilise annuse juures.

Korduvtoksisilise uuringud

Pärast repotrektiniibi korduvat suukaudset manustamist iga päev kuni 3 kuu jooksul olid peamised toksilisuse ilmingud, mida täheldati rottidel < 3-kordse inimese ekspositsiooni korral, koorikud/haavandid nahal, mõju kesknärvisüsteemile (st ataksia, treemor), erütrotsüütide näitajate vähenemine ja luuüdi hüpotseellaarsus.

Peamised toksilisuse ilmingud, mida täheldati makaakidel kliinilisest ekspositsioonist väiksemate ekspositsioonide juures, olid oksendamine, vesine väljaheide, minimaalne subakuutne/krooniline põletik ja/või minimaalne kuni kerge limaskestast hüperplaasia jämesooles ning erütrotsüütide näitajate vähenemine. Naha haavandite põhjuseks peeti NTRK inhibitsiooni, mis põhjustab tundlikkuse kadu ja seeläbi kehavigastusi.

Toksisilise uuringud noorrottidel

Korduvtoksisilise uuringutes hinnati üldiselt noorrotte, kellele manustati ravimit kuni 58 päeva jooksul (alates sünnijärgsest päevast (*postnatal day*, PND) 12 kuni PND 70-ni). Kesknärvisüsteemiga seotud suremust täheldati PND 13-l kuni PND 15-l (ligikaudu samaväärne imikueaga) ekspositsiooni korral, mis oli $\geq 1,5$ -kordne ekspositsioon inimnoorukil. Pärssivat mõju kasvule (vähenenud kehakaal, toidutarbimine ja reieluu pikkus) täheldati ekspositsiooni korral, mis oli $\geq 0,1$ -kordne ekspositsioon noorukil.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlauryülsulfaat
Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (ainult 160 mg kõvakapsel)

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Briljantsinine (E133 – ainult 160 mg kõvakapsel)

Trükitint (40 mg kõvakapsel)

Šellak (E904)
Indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk

Trükitint (160 mg kõvakapsel)

Šellak (E904)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid 2-osalise lapsekindla pideva keermega (CRCT) polüpropüleenist (PP) korgiga.

Üks pudel sisaldab 60 kõvakapslit ja on pakitud pappkarpi.
Üks pudel sisaldab 120 kõvakapslit ja on pakitud pappkarpi.

Igas pappkarbis on üks pudel.

AUGTYRO 160 mg kõvakapslid

PVC-st/polüklorotrifluoroetüleenist läbipaistev blister läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega.

20 või 60 kõvakapsliga pakendid, milles on 10 kõvakapslit ühel blisteril.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Augtyro 40 mg kõvakapslid
EU/1/24/1883/001 (60 kapslit)
EU/1/24/1883/002 (120 kapslit)

Augtyro 160 mg kõvakapslid
EU/1/24/1883/003 (20 kapslit)
EU/1/24/1883/004 (60 kapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Repotrektiniibi histoloogiast sõltumatu efektiivsuse, resistentsusmuutustest sõltumatu efektiivsuse ja IC-ravivastuse edasiseks kinnitamiseks täiskasvanutel peab müügiloa hoidja esitama käimasoleva I/II faasi uuringu TRIDENT-1 (kõik kohordid) lõpparuande.	2029. a I kvartal
Efektiivsuse ja pikaajalise ohutuse edasiseks uurimiseks NTRK geenfusiooni ekspresseerivate soliidtuumoriga lastel peab müügiloa hoidja esitama ohutuse ja efektiivsuse analüüsi tulemused käimasoleva uuringu „Repotrektiniibi ohutuse, talutavuse, farmakokineetika ja kasvajakasvatuse toime I/II faasi avatud uuring lastel ja noortel täiskasvanutel, kellel on kauglearenenud või metastaatilised pahaloomulised kasvajad, mis sisaldavad ALK, <i>ROS1</i> või <i>NTRK1...3</i> muutusi“ (CARE) kohta.	2030. a IV kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid
repotrectinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg repotrektiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

60 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

AUGTYRO 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid
repotrectinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg repotrektiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

60 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUGTYRO 160 mg kõvakapslid
repotrectinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 160 mg repotrektiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

20 kõvakapslit

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AUGTYRO 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUGTYRO 160 mg kapslid
repotrectinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid AUGTYRO 160 mg kõvakapslid repotrektiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AUGTYRO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AUGTYRO võtmist
3. Kuidas AUGTYRO't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AUGTYRO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on AUGTYRO ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AUGTYRO

AUGTYRO on vähiravim, mis sisaldab toimeainet repotrektiniibi.

Milleks AUGTYRO't kasutatakse

AUGTYRO't kasutatakse:

- *ROS1* geenis tekkinud muutusest põhjustatud mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) raviks täiskasvanutel või
- *NTRK* geenis tekkinud muutusest põhjustatud eri kehapiirkondade soliidtuumorite (vähkkasvaja) raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel lastel.

ROS1-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk

AUGTYRO't kasutatakse:

- kui analüüs on näidanud, et teie vähirakkudes on muutus *ROS1* geenis (vt allpool „Kuidas AUGTYRO toimib“)
- kui teie vähk on kaugelearenenud – näiteks on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline).

NTRK geenifusiooni suhtes positiivne soliidtuumoriga vähk

AUGTYRO't kasutatakse:

- kui analüüs on näidanud, et teie vähirakkudes on muutus *NTRK* geenis ja see on levinud kahjustatud elundis või teistesse organitesse teie kehas, või kui vähi eemaldamise operatsioon võib tõenäoliselt põhjustada raskeid tüsistusi (vt allpool „Kuidas AUGTYRO toimib“)

- kui te olete varem saanud ravimeid nimega *NTRK* inhibiitorid, või
- kui te ei ole varem saanud ravimeid nimega *NTRK* inhibiitorid ja muud raviviisid ei sobi teile.

Kuidas AUGTYRO toimib

AUGTYRO blokeerib nende valkude toimet, mis ei toimi korralikult neid tootvate *NTRK* või *ROS1* geenide muutuste tagajärjel. Need ebanormaalsed valgud võivad põhjustada vähirakkude kontrollimatut kasvu. Ebanormaalseid valke blokeerides võib AUGTYRO aeglustada või peatada vähirakkude kasvu ja võib aidata teie vähkkasvajat kahandada.

2. Mida on vaja teada enne AUGTYRO võtmist

AUGTYRO't ei tohi võtta

- kui olete repotrektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne AUGTYRO võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AUGTYRO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, juhul kui

- teil on hiljuti esinenud pearinglust, mälukaotust, segasust, hallutsinatsioone, vaimse seisundi muutusi, lihaskoordinatsiooni kadu või koordineerimatut või ebakindlat kõnnakut;
- teil on kunagi olnud muid kopsuprobleeme. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad või süvenevad sellised sümptomid nagu hingeldus, köha või palavik;
- teil on varem olnud luumurde või teil on seisund, mis võib suurendada luumurru tekke riski;
- teil on maksaprobleeme.

Muud ravimid ja AUGTYRO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate alltoodud haiguste või seisundite korral mõnda järgmistest ravimitest:

- omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS) / inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon – näiteks ritonaviir, sakvinaaviir, efavirens;
- seeninfektsioonid (seenevastased ravimid) – näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool;
- krampid või krampihood (epilepsiavastased ravimid) – näiteks karbamasepiin või fenütoiin;
- tuberkuloos – näiteks rifampitsiin;
- depressioon – nt bupropioon, fluvoksamiin või taimne ravim naistepuna (*Hypericum perforatum*);
- vähk – nt apalutamiid, everoliimus;
- organismi immuunsüsteemi pärssimine või siiratud elundi hülgamise takistamine – nt siroliimus, takroliimus, tsüklosporiin, sulfasalasiin;
- põletikulised liigesed või liigeste autoimmuunhaigus (reumatoidartriit) – metotreksaat;
- tugev valu – nt alfentaniil, fentanüül;
- kõrge vererõhk – nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin, valsartaan;
- vere kolesteroolisalduse vähendamine – nt lovastatiin, simvastatiin, rosuvastatiin;
- vere suhkrusalduse vähendamine – nt repagliniid, tolbutamiid, metformiin;
- mao refluks (kõrvetised) – nt tsisapriid, omeprasool;
- verehüüvete tekke takistamine – nt varfariin, dabigatraaneteksilaat;
- südameprobleemid – nt digoksiin, edoksabaan;
- allergia – nt feksofenadiin;

- rasestumisvastased vahendid – kui kasutate hormonaalseid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama ka usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt „Rasedus ja imetamine“).

AUGTYRO koos toidu ja joogiga

Ravi ajal AUGTYRO'ga ei tohi juua greibimahla ega süüa greipi ega pomerantsi. See võib suurendada ravimi sisaldust teie veres kahjuliku määran.

Rasedus ja imetamine

Naised ja rasestumisvastased vahendid

Selle ravimi võtmise ajal tuleb rasestumist vältida, sest ravim võib last kahjustada. Kui te olete rasestumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas AUGTYRO võib vähendada rasestumisvastaste ravimite (tabletid või implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid) toimet. Kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama täiendavat usaldusväärset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit, näiteks barjäärimeetodit (näiteks kondoom), et AUGTYRO võtmise ajal ja 2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist mitte rasestuda.

Arutage oma arstiga teile ja teie partnerile sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Mehed ja rasestumisvastased vahendid

Selle ravimi võtmise ajal peab teie naispartner rasestumist vältima, sest ravim võib last kahjustada. Kui teie naispartner on rasestumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama kondoomi.

Arutage oma arstiga teile ja teie partnerile sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

- Ärge võtke AUGTYRO't, kui te olete rase. See võib kahjustada teie last.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, korraldab teie arst teile rasedustesti, enne kui alustate ravi AUGTYRO'ga.
- Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal või 2 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, rääkige sellest kohe oma arstile.

Imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita, kuna ei ole teada, kas AUGTYRO eritub rinnapiima ja võib seeläbi last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

AUGTYRO võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. AUGTYRO toimetel võib teil tekkida:

- peeringlus;
- tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- minestus (teadvusekaotus);
- väsimus;
- muutused vaimses seisundis, segasusseisund või te võite näha asju, mida ei ole olemas (hallutsinatsioonid);
- hägune nägemine.

Sellisel juhul ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega kasutada masinaid kuni sümptomid kaovad. Arutage oma arsti või apteekriga, kas te võite juhtida autot, sõita jalgrattaga või kasutada masinaid.

AUGTYRO sisaldab naatriumi

AUGTYRO sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas AUGTYRO't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus on 160 mg üks kord ööpäevas esimese 14 päeva jooksul ning seejärel 160 mg kaks korda ööpäevas, kuni arst ütleb teile teisiti.

Olenevalt teie ravivastusest võib arst teile määrata väiksema annuse või isegi ravi lühikeseks ajaks katkestada. Väiksemate annuste puhul võib olla vajalik võtta 120 mg (kolm 40 mg kapslit) või 80 mg (kaks 40 mg kapslit).

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kuidas AUGTYRO't võtta

Võtke AUGTYRO't suu kaudu, koos toiduga või ilma. Neelake kapsel alla tervelt. Ärge avage, purustage või närige kapslit ega lahustage kapslite sisu.

Kui te võtate AUGTYRO't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate AUGTYRO't rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate AUGTYRO't võtta

Kui teil jäi annus vahele või te oksendasite pärast annuse võtmist, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate AUGTYRO võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma enne oma arstiga nõu pidamata. AUGTYRO't tuleb kasutada iga päev seni, kuni arst seda teile välja kirjutab. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate pärast AUGTYRO võtmist mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teatage sellest viivitamata arstile:

- teil on pearinglus, segasus, meeleolumuutused, hallutsinatsioonid (näete asju, mida ei ole olemas) või mäluprobleemid (kognitiivsed häired) või te kaotate lihaskoordinatsiooni, kõnnite koordineerimatult või ebakindlalt (ataksia);
- teil tekib õhupuudus (düspnoe), köha, palavik (püreksia) või kopsude armistumist põhjustavad häired;
- te märkate liigesevalu, luuvalu, muutusi oma liikumisvõimes, sest need võivad olla luumurdude nähud.

Arst võib ravimi annust vähendada, ravi lühikeseks ajaks katkestada või ka jäädavalt lõpetada.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- tervete vere punaliblede, mis kannavad kehas hapnikku laiali, arvu vähenemine (aneemia)
- pearinglus
- lihaskoordinatsiooni kadu, ebakindel kõnnak (ataksia)
- suur muutus mõttemustrites (kognitiivsed häired)
- aistingud nagu tuimus ja torkimistunne (paresteesia)
- perifeersete närvide (närvide, mis paiknevad väljaspool pea- ja seljaaju) põletik (turse ja punetus) või taandareng, mis põhjustab tuimust, torkimistunnet, kipitust (perifeerne sensoorne neuropaatia)
- unehäired
- peavalu
- maitseaistingu muutus (düsgeusia)
- valgussälvatuste nägemine, hägune nägemine, valgustundlikkus, hõljumid või kahelinägemine (nägemishäired)
- õhupuudus
- köha
- oksendamissoov (iiveldus)
- oksendamine
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- lihasenõrkus
- jala- ja/või käevalu
- liigesevalu (artralgia)
- lihasevalu (müalgia)
- seljavalu
- palavik
- väsimus (kurnatus)
- vähenenud söögiisu
- hüppeliigete, labajalgade ja labakäte turse
- teatud lihastes leiduva ensüümi (kreatiini fosfokinaas) sisalduse suurenemine veres
- kehakaalu suurenemine
- maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- ensüümi (kusihaape) sisalduse suurenemine veres (hüperurikeemia)
- põletik ja häired, mis põhjustavad kopsude armistumist
- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon)
- kõhuvalu
- luumurrud
- maksaensüümide gammaglutamüültransferaasi või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
- teatud vere valgeliblede – lümfotsüütide – arvu vähenemine
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- teatud vere valgeliblede – neutrofiilide – arvu vähenemine
- kukkumine

18-aastased või nooremad patsiendid

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- tervete vere punaliblede, mis kannavad kehas hapnikku laiali, arvu vähenemine (aneemia)
- suurenenud söögiisu
- vere suur kaaliumisisaldus
- ensüümi (kusiha) sisalduse suurenemine veres (hüperurikeemia)
- pearinglus
- lihaskoordinatsiooni kadu, ebakindel kõnnak (ataksia)
- suur muutus mõttemustrites (kognitiivsed häired)
- aistingud nagu tuimus ja torkimistunne (paresteesia)
- unehäired
- peavalu
- maitseaistingu muutus (düsgeusia)
- valgussähvatuste nägemine, hägune nägemine, valgustundlikkus, hõljumid või kahelinägemine (nägemishäired)
- õhupuudus
- köha
- oksendamissoov (iiveldus)
- oksendamine
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- luumurrud
- liigesevalu (artralgia)
- palavik
- väsimus (kurnatus)
- teatud lihastes leiduva ensüümi (kreatiini fosfokinaas) sisalduse suurenemine veres
- kehakaalu suurenemine
- vere valgeliblede – lümfotsüütide – arvu vähenemine
- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine
- teatud vere valgeliblede – neutrofiilide – arvu vähenemine
- maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- perifeersetes närvides (närvid, mis paiknevad väljaspool pea- ja seljaaju) põletik (turse ja punetus) või taandareng, mis põhjustab tuimust, torkimistunnet, kipitust (perifeerne sensoorne neuropaatia)
- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon)
- tuimus või torkimistunne huultel, keelel või kogu suus (suu paresteesia), lihasevalu (müalgia)
- lihaseõrkus
- kukkumine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas AUGTYRO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AUGTYRO sisaldab

Toimeaine on repotrektiniib.

AUGTYRO 40 mg: üks kapsel sisaldab 40 mg repotrektiniibi.

AUGTYRO 160 mg: üks kapsel sisaldab 160 mg repotrektiniibi.

Teised koostisosad on

- *Kapsli sisu:* mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaaurüülsulfaat, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat (ainult 160 mg kõvakapslid) (vt lõik 2).
- *Kapsli kest:* želatiin, titaandioksiid (E171), briljantsinine (E133 – ainult 160 mg kõvakapslid).
- Trükitint (40 mg kõvakapslid): šellak (E904) ja indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk.
- Trükitint (160 mg kõvakapslid): šellak ja titaandioksiid.

Kuidas AUGTYRO välja näeb ja pakendi sisu

AUGTYRO 40 mg kõvakapslid (kapslid) on läbipaistmatud valged kapslid, millele on sinisega trükitud „REP 40“.

AUGTYRO 160 mg kõvakapslid (kapslid) on läbipaistmatud sinised kapslid, millele on valgega trükitud „REP 160“.

AUGTYRO 40 mg on pakendatud karpi, mis sisaldab ühte pudelit 60 või 120 kõvakapsliga.

AUGTYRO 160 mg on pakendatud blistritesse, mis sisaldavad 10 kõvakapslit. Ühes pakendis on 20 või 60 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

vistor@vistor.is

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järelused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.