

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule
AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg repotrektiniba.

AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 160 mg repotrektiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda (kapsula)

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 0 (duljine 21,7 mm) s bijelim neprozirnim tijelom i kapicom na kojoj je plavom tintom otisnuto „REP 40”.

AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 0 (duljine 21,7 mm) s plavim neprozirnim tijelom i kapicom na kojoj je bijelom tintom otisnuto „REP 160”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AUGTYRO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s *ROS1*-pozitivnim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC).

AUGTYRO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina s uznapredovalim solidnim tumorima koji eksprimiraju fuziju gena za neurotrofne receptorske tirozin kinaze (engl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*, *NTRK*), a

- prethodno su primali inhibitor *NTRK*-a ili
- prethodno nisu primali inhibitor *NTRK*-a i mogućnosti liječenja koje ne ciljaju *NTRK* pružaju ograničenu kliničku korist ili su one iscrpljene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom AUGTYRO moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Testiranje na ROS1

Odabir bolesnika za liječenje repotrektinibom na temelju *ROS1*-pozitivnog statusa NSCLC-a potrebno je procijeniti *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom označenim oznakom „CE” odgovarajuće previdene namjene. Ako IVD medicinski proizvod s oznakom „CE” nije dostupan, potrebno je primijeniti drugi validirani test (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

Testiranje na NTRK

Odabir bolesnika za liječenje repotrektinibom na temelju *NTRK*-pozitivnog statusa solidnih tumora potrebno je procijeniti IVD medicinskim proizvodom označenim oznakom „CE” odgovarajuće predviđene namjene. Ako IVD medicinski proizvod s oznakom „CE” nije dostupan, potrebno je primijeniti drugi validirani test (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

ROS1-pozitivni rak pluća nemalih stanica

Preporučena doza za odrasle iznosi 160 mg repotrektiniba jedanput na dan tijekom 14 dana, a zatim 160 mg repotrektiniba dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Solidni tumori pozitivni na fuziju gena NTRK

Preporučena doza za odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 i više godina iznosi 160 mg repotrektiniba jedanput na dan tijekom 14 dana, a zatim 160 mg repotrektiniba dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu ili povrati bilo kada nakon uzimanja doze, treba nastaviti uzimati sljedeće doze kako je propisano. Ne smiju se uzeti dvije doze istovremeno.

Prilagodba doze u slučaju pojave nuspojava

Preporučena smanjenja doze u slučaju pojave nuspojava navedena su u tablici 1:

Tablica 1: Preporučena smanjenja doze u slučaju pojave nuspojava

Propisana doza	Smanjenje doze	
	Prva pojava	Druga pojava
160 mg jedanput na dan	120 mg jedanput na dan	80 mg jedanput na dan
160 mg dvaput na dan	120 mg dvaput na dan	80 mg dvaput na dan

Preporučene prilagodbe doze u slučaju pojave specifičnih nuspojava navedene su u tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze u slučaju pojave specifičnih nuspojava

Nuspojave	Težina*	Prilagodba doze
Učinci na središnji živčani sustav	Nepodnošljive nuspojave 2. stupnja	- Prekinuti primjenu lijeka dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom kako je klinički indicirano.
	3. stupanj	- Prekinuti primjenu lijeka dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Nastaviti liječenje smanjenom dozom.
	4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje.
Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis	Bilo koji stupanj	- Prekinuti primjenu lijeka u slučaju sumnje na IBP/pneumonitis. - Trajno obustaviti liječenje ako se potvrdi IBP/pneumonitis.
Ostale klinički značajne nuspojave	Nepodnošljive nuspojave 2. stupnja	- Prekinuti primjenu lijeka dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom ako se nuspojava povuče unutar 4 tjedna.
	3. ili 4. stupanj	- Prekinuti primjenu lijeka dok se nuspojava ne povuče ili poboljša do oporavka ili poboljšanja do 1. stupnja ili početne vrijednosti. - Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom ako se nuspojava povuče unutar 4 tjedna. - Trajno obustaviti liječenje ako se nuspojava ne povuče unutar 4 tjedna. - Trajno obustaviti liječenje u slučaju rekurentnih događaja 4. stupnja.

*Stupnjevi definirani prema verziji 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v4.0)

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. AUGTYRO nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5$ puta iznad gornje granice normale (GGN) ili AST $>$ GGN). AUGTYRO nije ispitivan u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) ili teškim (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN) oštećenjem funkcije jetre te se AUGTYRO ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim/teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AUGTYRO u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina s ROS1-pozitivnim NSCLC-om nisu ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost lijeka AUGTYRO u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina s *NTRK*-pozitivnim solidnim tumorima nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

AUGTYRO je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele svaki dan u isto vrijeme. Kapsule se ne smiju otvarati, drobiti ni žvakati te se sadržaj kapsule ne smije otapati.

AUGTYRO se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2), ali se ne smije uzimati s grejpom, sokom od grejpa ni gorkim narančama (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost kod različitih vrsta tumora

Korist lijeka AUGTYRO ustanovljena je u ispitivanjima s jednom skupinom u kojima su sudjelovali odrasli bolesnici (N = 88) čiji tumori pokazuju fuzije gena *NTRK*. Povoljni učinci lijeka AUGTYRO dokazani su na temelju stope ukupnog odgovora i trajanja odgovora kod ograničenog broja različitih vrsta tumora. Učinak se može kvantitativno razlikovati ovisno o vrsti tumora kao i o istodobno prisutnim genomskim promjenama (vidjeti dio 5.1).

Središnji živčani sustav

U bolesnika koji su uzimali AUGTYRO prijavljen je širok spektar nuspojava središnjeg živčanog sustava, uključujući omaglicu, ataksiju i kognitivne poremećaje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba upoznati s tim rizicima lijeka AUGTYRO jer mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako se pojave nuspojave središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.7). Primjenu lijeka AUGTYRO potrebno je prekinuti i zatim nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom nakon poboljšanja nuspojava ili trajno obustaviti liječenje ovisno o težini nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis

Bolesnicima treba savjetovati da prijave simptome IBP-a/pneumonitisa, koji mogu uključivati nedostatak zraka, kašalj, piskanje pri disanju, bol ili stezanje u prsnom košu i hemoptizu. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave novih ili pogoršanja plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis. U bolesnika u kojih se sumnja na IBP/pneumonitis potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka AUGTYRO te trajno obustaviti liječenje ako se IBP/pneumonitis potvrdi (vidjeti dio 4.2).

Prijelomi kostiju

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u kliničkim ispitivanjima su prijavljeni prijelomi kostiju. Neki prijelomi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika dogodili su se uslijed pada ili druge traume na zahvaćenom dijelu tijela. U nekih bolesnika prijavljena su odstupanja u radiološkim nalazima koja bi mogla ukazivati na zahvaćenost tumorom. Prijelomi i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika većinom su bili prijelomi donjih udova (npr. fibule, tibije ili stopala). Bolesnike sa znakovima ili simptomima prijeloma (npr. bol, promjene pokretljivosti, deformacija) treba odmah procijeniti.

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO prijavljena je hepatotoksičnost uzrokovana lijekom (vidjeti dio 4.8). Pretragama treba nadzirati funkciju jetre, uključujući alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST) i bilirubin, kako je klinički indicirano.

Oštećenje funkcije jetre

AUGTYRO nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. AUGTYRO se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre zbog mogućeg rizika od prekomjerne izloženosti i povećanog rizika od štetnih događaja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kontracepcija u žena i muškaraca

AUGTYRO može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3).

Žene reproduktivne dobi trebaju obaviti test na trudnoću pod liječničkim nadzorom prije početka liječenja lijekom AUGTYRO. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom AUGTYRO i još 2 mjeseca nakon posljednje doze. AUGTYRO može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem, uključujući oralne kontraceptive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Muški bolesnici čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti prezervative tijekom liječenja lijekom AUGTYRO i još 4 mjeseca nakon posljednje doze (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci o sigurnosti dugoročne primjene lijeka AUGTYRO u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih.

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena lijeka AUGTYRO sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A / P-glikoproteina (P-gp) povećava koncentraciju repotrektiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5), što može povećati rizik od nuspojava. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka AUGTYRO sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A/P-gp-a.

Tijekom liječenja lijekom AUGTYRO treba izbjegavati konzumaciju grejpa i proizvoda od grejpa.

Istodobna primjena lijeka AUGTYRO sa snažnim ili umjerenim induktorom CYP3A/P-gp-a smanjuje koncentraciju repotrektiniba (vidjeti dio 4.5), što može smanjiti djelotvornost lijeka AUGTYRO, pa je treba izbjegavati.

Pomoćne tvari

AUGTYRO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* podataka repotrektinib je supstrat CYP3A4 i P-gp-a.

Učinci drugih lijekova na repotrektinib

Učinak inhibitora CYP3A4 i P-gp-a na repotrektinib

Istodobna primjena višekratnih peroralnih doza itrakonazola (snažnog inhibitora CYP3A4 i P-gp-a) s jednokratnom dozom repotrektiniba od 80 mg povećala je AUC_{0-inf} repotrektiniba za 5,9 puta i C_{max} za 1,7 puta. Istodobna primjena lijeka AUGTYRO sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili

P-gp-a (uključujući, između ostalog, ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, verapamil, nifedipin, felodipin, fluvoksamin, grejp ili gorke naranče) povećava koncentraciju repotrekatiniba u plazmi i stoga se treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Učinak induktora CYP3A4 i P-gp-a na repotrekatinib

Istodobna primjena višekratnih peroralnih doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a) s jednokratnom dozom repotrekatiniba od 160 mg smanjila je AUC_{0-inf} repotrekatiniba za 92 % i C_{max} za 79 %. Istodobna primjena lijeka AUGTYRO sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 ili P-gp-a (uključujući, između ostalog, karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospinu travu – *Hypericum perforatum*, apalutamid, ritonavir) smanjuje koncentraciju repotrekatiniba u plazmi i stoga se treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Učinci repotrekatiniba na druge lijekove

Učinak repotrekatiniba na supstrate CYP3A4

Repotrekatinib je umjeren induktor CYP3A4. Istodobna primjena 160 mg repotrekatiniba jedanput na dan tijekom 14 dana, a nakon toga dvaput na dan tijekom 7 dana, s jednokratnom peroralnom dozom midazolama (supstrata CYP3A4) smanjila je AUC_{0-inf} midazolama za 69 % i C_{max} za 48 %. Savjetuje se oprez kada se supstrati enzima CYP3A4 (uključujući, između ostalog, cisaprid, ciklosporin, fentanil, takrolimus, alfentanil, sirolimus, everolimus, lovastatin i simvastatin) primjenjuju istodobno s repotrekatinibom zbog rizika od terapijskog neuspjeha.

Učinak repotrekatiniba na supstrate CYP2B6

In vitro ispitivanja ukazuju na to da je repotrekatinib induktor CYP2B6. Istodobna primjena lijeka AUGTYRO s osjetljivim supstratima CYP2B6 (uključujući, između ostalog, bupropion, efavirenz) može smanjiti njihovu izloženost.

Učinak repotrekatiniba na supstrate enzima reguliranih receptorom pregnana X

In vitro ispitivanja ukazuju na to da repotrekatinib može inducirati enzime regulirane receptorom pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR) koji uključuju CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT. *In vitro* podaci također ukazuju na to da repotrekatinib inhibira CYP2C8, CYP2C9 i UGT1A1. *In vivo* neto učinak indukcije i inhibicije, ili njegov klinički značaj, nije poznat. Istodobna primjena lijeka AUGTYRO sa supstratima enzima CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19 (uključujući, između ostalog, repaglinid, varfarin, tolbutamid ili omeprazol) može promijeniti njihovu izloženost.

Učinak repotrekatiniba na supstrate drugih prijenosnika

In vitro podaci ukazuju na to da repotrekatinib inhibira P-gp, protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP), polipeptidni prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1), protein za izbacivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE1) i MATE2-K. Istodobna primjena lijeka AUGTYRO s osjetljivim supstratima P-gp-a (uključujući, između ostalog, dabigatraneteksilat, digoksin, edoksaban ili feksofenadin), BCRP-a (uključujući, između ostalog, metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), OATP1B1 (uključujući, između ostalog, valsartan, statine), MATE1 ili MATE2-K (uključujući, između ostalog, metformin) može povećati njihovu izloženost. Klinički značaj nije poznat.

Oralni kontraceptivi

Repotrekatinib je umjeren induktor CYP3A4, koji može smanjiti izloženost progestinu ili estrogenu do te mjere da može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem, uključujući oralne kontraceptive. Stoga se preporučuje da žene koje koriste hormonske kontraceptive sa sistemskim djelovanjem koriste mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka liječenja lijekom AUGTYRO obaviti test na trudnoću pod liječničkim nadzorom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom AUGTYRO i najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze. AUGTYRO može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem, uključujući oralne kontraceptive. Ženama reproduktivne dobi koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da primjenjuju dodatnu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Muški bolesnici čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti prezervative tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka AUGTYRO.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka AUGTYRO u trudnica. Na temelju ispitivanja na životinjama i njegovog mehanizma djelovanja, repotrektinib može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica. AUGTYRO se ne smije primjenjivati u trudnica osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se repotrektinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom AUGTYRO i još 10 dana nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s repotrektinibom (vidjeti dio 5.3). Učinak repotrektiniba na mušku i žensku plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AUGTYRO umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upoznati s mogućim učincima na središnji živčani sustav i poremećajima vida kod primjene lijeka AUGTYRO jer ti učinci mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako se pojave nuspojave središnjeg živčanog sustava i poremećaji vida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih bile su omaglica (65 %), disgeuzija (57 %), konstipacija (39 %), parestezija (39 %), anemija (38 %) i dispneja (31 %). Najčešće ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (6,2 %), dispneja (3,5 %), pleuralni izljev (3,0 %), pireksija (1,2 %), mišićna slabost (1,1 %), anemija (1,1 %) i pneumonitis (1,1 %). Nuspojave stupnja ≥ 3 . javile su se u 43 % bolesnika, od kojih su najčešće prijavljene anemija (8,8 %), dispneja (6,7 %), pneumonija (5,7 %), povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi (3,4 %), povećanje tjelesne težine (3,2 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (2,7 %), pleuralni izljev (2,3 %) i smanjen broj neutrofila (2,1 %). Liječenje je zbog nuspojave trajno prekinulo 6,2 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

U tablicama 3 i 4 sažeto su prikazane nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u ispitivanju TRIDENT-1 u odraslih (n = 565) i ispitivanju CARE (n = 38) koje je uključivalo pedijatrijske bolesnike. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Ako nije drugačije navedeno, učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka utvrđenima u bolesnika izloženih lijeku AUGTYRO s medijanom trajanja od 7,6 mjeseci u kliničkom ispitivanju. Za informacije o glavnom kliničkom ispitivanju vidjeti dio 5.1.

Tablica 3: Nuspojave koje su se javile u odraslih bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO

		Svi stupnjevi (%)	≥ 3 . stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
Vrlo često	pneumonija	10,3	5,7
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija	38,1	8,8
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Često	hiperuricemija ^a	5,0	0,7
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	omaglica ^b	65,5	3,2
	ataksija ^c	29,0	0,5
	kognitivni poremećaji ^d	22,3	1,2
	parestezija ^e	39,1	0,7
	periferna senzorna neuropatija ^f	20,2	1,1
	poremećaji spavanja ^g	17,3	0,2
	glavobolja	20,0	0,4
	disgeuzija ^h	56,5	0
Poremećaji oka			
Vrlo često	poremećaji vida ⁱ	14,2	0,5
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Vrlo često	dispneja	31,3	6,7
	kašalj	18,9	0,2
Često	pneumonitis ^j	3,2	0,9
	pleuralni izljev	7,1	2,3
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina	20,7	1,2
	povraćanje	14,5	1,1
	konstipacija	39,3	0,2
	proljev	15,0	0,9
Često	bol u abdomenu	7,3	0,5

		Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj (%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Vrlo često	mišićna slabost	21,6	1,9
	bol u udovima	11,9	0,4
	artralgija	15,2	0,4
	mialgija	12,2	0,5
	bol u leđima	10,1	0,5
Često	prijelomi kostiju ^k	3,5	0,5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	pireksija	12,7	0,7
	umor	24,8	1,2
	smanjen apetit	11,3	0,4
	periferni edem	11,7	0
Pretrage			
Vrlo često	povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi	17,5	3,4
	povećanje tjelesne težine	14,7	3,2
	povišena vrijednost alanin aminotransferaze	22,1	1,9
	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze	20,9	2,7
Često	smanjen broj limfocita	4,6	1,6
	smanjen broj bijelih krvnih stanica	9,0	0,9
	smanjen broj neutrofila	8,0	2,1
	povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze	6,7	1,2
	povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi	8,3	1,1
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
Često	pad	4,6	0,5

^a Hiperuricemija (hiperuricemija, povećana razina mokraćne kiseline u krvi)

^b Omaglica (omaglica, vrtoglavica, posturalna omaglica, omaglica pri naporu, pozicijska vrtoglavica)

^c Ataksija (ataksija, poremećaj hoda, poremećaj ravnoteže, cerebelarna ataksija, abnormalna koordinacija, nistagmus)

^d Kognitivni poremećaji (poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, delirij, amnezija, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, afazija, promijenjeno stanje svijesti, smanjena razina svijesti, bradifrenija, deluzija, disgrafija, halucinacija, smanjena intelektualna sposobnost, mentalni poremećaj, promjene mentalnog stanja, neurološka dekompenzacija)

^e Parestezija (parestezija, hipoestezija, dizestezija, osjećaj žarenja, anestezija, formikacija)

^f Periferna senzorna neuropatija (neuralgija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzomotorna neuropatija, polineuropatija)

^g Poremećaji spavanja (somnia, nesanica, hipersomnija, sindrom apneje u snu, poremećaj spavanja, abnormalni snovi, narkolepsija, sindrom opstruktivne apneje u snu, hrkanje)

^h Disgeuzija (disgeuzija, poremećaj okusa, ageuzija, poremećaj osjeta, alodinija, hipogeuzija, gubitak osjeta)

ⁱ Poremećaji vida (zamagljen vid, oštećenje vida, suho oko, fotofobija, ispad vidnog polja, konjunktivitis, diplopija, bol u oku, periorbitalni edem, astenopija, katarakta, hematom oka, fotosenzitivna reakcija, smanjena oštrina vida, plutajuće čestice u staklovini, blefarospazam, nuklearna katarakta, daltonizam, infekcija oka, edem oka, oticanje oka, poremećaj oćnog kapka, ozljeda oćnog kapka, svrbež oćnog kapka, glaukom, iridociklitis, kratkovidnost, noćna sljepoća, oftalmički herpes zoster, orbitalni edem)

^j Pneumonitis (pneumonitis, intersticijska bolest pluća)

^k Prijelomi kostiju (prijelom stopala, prijelom rebra, patološki prijelom, prijelom acetabula, prijelom gležnja, prijelom femura, prijelom fibule, kompresijski prijelom kralježnice, prijelom prsne kosti, prijelom gornjeg ekstremiteta)

Tablica 4: Nuspojave koje su se javile u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≤ 18 godina liječenih lijekom AUGTYRO u ispitivanju CARE*

		Svi stupnjevi (%)	≥ 3 . stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
Često	pneumonija	5,3	2,6
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija	50,0	15,8
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	povećan apetit	13,2	0
	hiperkalijemija	10,5	0
	hiperuricemija ^a	15,8	0
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	omaglica	21,1	0
	ataksija ^b	15,8	0
	kognitivni poremećaji ^c	10,5	0
	parestezija	13,2	0
	poremećaji spavanja ^d	18,4	2,6
	glavobolja	31,6	0
	disgeuzija ^e	26,3	0
Često	periferna senzorna neuropatija ^f	5,3	0
Poremećaji oka			
Vrlo često	poremećaji vida ^g	10,5	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Vrlo često	dispneja	15,8	2,6
	kašalj	26,3	0
Često	pleuralni izljev	5,3	2,6
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina	28,9	0
	povraćanje	21,1	0
	konstipacija	39,5	2,6
	proljev	18,4	5,3
	bol u abdomenu	15,8	2,6
Često	oralna parestezija	7,9	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Vrlo često	prijelomi kostiju ^h	18,4	5,3
	artralgija	10,5	0
Često	mialgija	7,9	0
	mišićna slabost	7,9	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	pireksija	26,3	0
	umor	36,8	2,6

		Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj (%)
Pretrage			
Vrlo često	povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi	15,8	0
	povećanje tjelesne težine	26,3	15,8
	smanjen broj limfocita	18,4	0
	smanjen broj bijelih krvnih stanica	23,7	0
	smanjen broj neutrofila	21,1	2,6
	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze	23,7	2,6
	povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi	13,2	0
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Često	pad	7,9	0

^a Hiperuricemija (hiperuricemija, povećana razina mokraćne kiseline u krvi)

^b Ataksija (poremećaj hoda, ataksija)

^c Kognitivni poremećaji (afazija, stanje konfuzije, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, smanjena razina svijesti)

^d Poremećaji spavanja (somnolencija, nesanica, sindrom opstruktivne apneje u snu)

^e Disgeuzija (disgeuzija, alodinja)

^f Periferna senzorna neuropatija (periferna senzorna neuropatija, periferna motorna neuropatija)

^g Poremećaji vida (zamagljen vid, bol u oku, homonimna hemianopsija, fotofobija, oštećenje vida)

^h Prijelomi kostiju (prijelom gležnja, prijelom stopala, stres prijelom, prijelom fibule, prijelom, prijelom tibije)

* Učestalosti uključuju podatke dvaju odraslih bolesnika

Opis odabranih nuspojava

Omaglica

Među 565 odraslih bolesnika koji su primili barem jednu dozu lijeka AUGTYRO u ispitivanju TRIDENT-1, u 65,5 % (370/565) prijavljena je omaglica (uključujući omaglicu, vrtoglavicu, posturalnu omaglicu, omaglicu pri naporu i pozicijsku vrtoglavicu), a u 3,2 % (18/565) bolesnika prijavljena je omaglica 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa bio je 7 dana (raspon: 1 dan do 2,1 godine). Nuspojave su se povukle u 187 bolesnika (50,5 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 40,0 tjedana (raspon: 0,1 – 323,6+ tjedana). Dozu je trebalo smanjiti u 11,5 % (65/565) bolesnika, a uzimanje lijeka moralo je prekinuti 10,3 % (58/565) bolesnika zbog omaglice.

Ataksija

Ataksija (uključujući ataksiju, poremećaj hoda, poremećaj ravnoteže, cerebelarnu ataksiju i abnormalnu koordinaciju) prijavljena je u 29,0 % (164/565) bolesnika, a ataksija 3. stupnja prijavljena je u 0,5 % (3/565) bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 17 dana (raspon: 1 dan do 3,1 godine). Nuspojave su se povukle u 85 bolesnika (51,8 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 28,4 tjedana (raspon: 0,4+ – 257,6+ tjedana). Dozu je trebalo smanjiti u 7,6 % (43/565) bolesnika, uzimanje lijeka moralo je prekinuti 5,0 % (28/565) bolesnika, a u 0,2 % (1/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog ataksije.

Kognitivni poremećaji

Kognitivni poremećaji prijavljeni su u 22,3 % (126/565) bolesnika. Kognitivni poremećaji uključivali su narušeno pamćenje (12,2 %), poremećaj pažnje (10,3 %), kognitivni poremećaj (6,2 %), stanje konfuzije (2,1 %), delirij (1,2 %), amneziju (0,9 %), poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, afaziju (0,7 %), smanjenu razinu svijesti (0,5 %), promijenjeno stanje svijesti, neurološku dekompenzaciju (0,4 %), bradifreniju, deluziju, disgrafiju, halucinacije, smanjenu intelektualnu sposobnost, mentalni poremećaj i promjenu mentalnog stanja (0,2 %). Kognitivni poremećaji 3. stupnja prijavljeni su u 1,2 % (7/565) bolesnika. Medijan vremena do nastupa kognitivnih poremećaja iznosio je 37 dana (raspon: 1 dan do 2,1 godine). Nuspojave su se povukle u 56 bolesnika (44,4 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 69,3 tjedana (raspon: 0,1 – 235,7+ tjedana). Dozu je trebalo smanjiti

u 1,9 % (11/565) bolesnika, uzimanje lijeka moralo je prekinuti 1,6 % (9/565) bolesnika, a u 0,9 % (5/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog kognitivnih nuspojava.

Incidencije prijavljenih nuspojava središnjeg živčanog sustava bile su slične u bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu i u bolesnika bez njih.

Prijelomi kostiju

Prijelomi kostiju (uključujući prijelom stopala, prijelom rebra, patološki prijelom, prijelom acetabula, prijelom gležnja, prijelom femura, prijelom fibule, kompresijski prijelom kralježnice, prijelom prsne kosti, prijelom gornjeg ekstremiteta) prijavljeni su u 3,5 % (20/565) bolesnika. Prijelomi kostiju 3. stupnja prijavljeni su u 0,4 % (2/565) bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 5,6 mjeseci (raspon: 10 dana do 2,5 godina). Nuspojave su se povukle u 10 bolesnika (50,0 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 40 tjedana (raspon: 0,1 – 220,9+ tjedana). Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 0,7 % (4/565) bolesnika. Uzimanje lijeka AUGTYRO trajno je obustavljeno zbog prijeloma kostiju u 0,2 % (1/565) bolesnika.

Prijelomi kostiju (uključujući prijelom gležnja, prijelom stopala, stres prijelom, prijelom tibije i prijelom fibule) prijavljeni su u 18,4 % (7/38) pedijatrijskih bolesnika. Prijelomi kostiju 3. stupnja prijavljeni su u 5,3 % (2/38) pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 4,2 mjeseca (25 dana do 16,9 mjeseci). Nuspojave su se povukle u 57,1 % (4/7) bolesnika, a vrijeme do povlačenja bilo je 10 dana do 6,7 mjeseci. Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 10,5 % (4/38) bolesnika. Uzimanje lijeka AUGTYRO trajno je obustavljeno zbog prijeloma kostiju u 2,6 % (1/38) pedijatrijskih bolesnika.

IBP/pneumonitis

Od 565 bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u 3,2 % (18/565) bolesnika prijavljen je IBP/pneumonitis, a u 0,9 % (5/565) prijavljen je IBP/pneumonitis 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa bio je 56 dana (18 dana do 11,7 mjeseci). Nuspojave su se povukle u 12 bolesnika (66,7 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 7,4 tjedana (raspon: 0,6 – 67,7 tjedana). Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 1,4 % (8/565) bolesnika, dozu je trebalo smanjiti u 0,5 % (3/565) bolesnika, a u 0,9 % (5/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog IBP-a/pneumonitisa.

Dispneja

Od 565 bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u 31,3 % (177/565) bolesnika prijavljena je dispneja, a u 5,1 % (29/565) prijavljena je dispneja 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa dispneje iznosio je 43 dana (raspon: 1 dan do 2,1 godine). Nuspojave su se povukle u 75 bolesnika (42,4 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 35,6 tjedana (raspon: 0,1 – 269,1+ tjedana). Dozu je trebalo smanjiti u 1,6 % (9/565) bolesnika, uzimanje lijeka moralo je prekinuti 6,5 % (37/565) bolesnika, a u 1,1 % (6/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog dispneje.

Hepatotoksičnost

Među 565 bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u 22,1 % (125/565) bolesnika prijavljena je povišena vrijednost alanin transaminaze (ALT), u 20,9 % (118/565) prijavljena je povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (AST), uključujući povišenje vrijednosti ALT-a 3. stupnja u 1,8 % (10/565) i povišenje vrijednosti AST-a 3. stupnja u 2,5 % (14/565) bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 19 dana (raspon: 1 dan do 2,9 godina). Nuspojave su se povukle u 120 bolesnika (78,9 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 5 tjedana (raspon: 0,7+ – 92,0+ tjedna). Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 3 % (17/565) bolesnika, a dozu je trebalo smanjiti u 1,2 % (7/565) bolesnika.

Poremećaji vida

Od 565 bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u 14,2 % (80/565) bolesnika prijavljene su promjene vida, a u 0,5 % (3/565) prijavljeni su poremećaji vida 3. stupnja. Poremećaji vida uključivali su zamagljen vid (4,1 %), oštećenje vida (2,3 %) i suho oko (1,6 %). Nuspojave su se povukle u 34 bolesnika (42,5 %), a vremenski raspon do njihova povlačenja iznosio je od 0,1 do 226,9+ tjedana. Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 1,2 % (7/565) bolesnika, dozu je trebalo smanjiti u 0,2 % (1/565) bolesnika.

bolesnika, a u 0,2 % (1/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog poremećaja vida.

Mišićna slabost

AUGTYRO može uzrokovati mišićnu slabost, koja može i ne mora biti popraćena povišenjem kreatin fosfokinaze. Od 565 bolesnika liječenih lijekom AUGTYRO u 21,6 % (122/565) bolesnika prijavljena je mišićna slabost, a u 1,9 % (11/565) prijavljena je mišićna slabost 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa mišićne slabosti iznosio je 39 dana (raspon: 1 dan do 3,4 godine). Nuspojave su se povukle u 49 bolesnika (40,2 %), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 86,6 tjedana (raspon: 0,3 – 236,6+ tjedna). Uzimanje lijeka moralo je prekinuti 5,5 % (31/565) bolesnika, dozu je trebalo smanjiti u 4,8 % (27/565) bolesnika, a u 0,9 % (5/565) bolesnika trajno je obustavljeno liječenje lijekom AUGTYRO zbog mišićne slabosti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka AUGTYRO procijenjena je u 38 pedijatrijskih bolesnika (uključujući 22 pedijatrijska bolesnika u dobi od < 12 godina, 14 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i 2 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina) s uznapredovalim ili metastatskim tumorima s fuzijama gena *ALK*, *ROS1* ili *NTRK1-3* u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze I/II s jednom skupinom i više kohorta (ispitivanje CARE). Od 14 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, 7 ih je bilo pozitivno na *NTRK*.

Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika bile su usporedive s nuspojavama opaženima u odraslih bolesnika u odnosu na učestalost i intenzitet, osim za prijelome kostiju koji su opaženi u većoj učestalosti u pedijatrijskih bolesnika (18,4 %) u odnosu na odrasle bolesnike (3,5 %). Nije bilo očitih razlika u spektru nuspojava prijavljenih u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji niti su opažene nove ili neočekivane nuspojave. Događaji prijavljeni u odrasloj populaciji mogu se također opaziti u djece i adolescenata. Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su konstipacija, umor i glavobolja. Najčešće nuspojave ≥ 3. stupnja u pedijatrijskih bolesnika bile su povećanje tjelesne težine, proljev i prijelomi kostiju.

Starije osobe

Od 565 bolesnika koji su primali AUGTYRO njih 25 % imalo je 65 ili više godina, a 6 % imalo je 75 ili više godina. Bolesnici u dobi od < 65 godina i bolesnici u dobi od ≥ 65 godina općenito su imali sličnu učestalost nuspojava. Učestalosti ozbiljnih nuspojava bile su više u bolesnika u dobi od ≥ 65 do 75 godina (48 %) i u dobi od ≥ 75 godina (63 %) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 18 do 65 godina (37 %). Najčešće ozbiljne nuspojave u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina bile su pneumonija, dispneja i pleuralni izljev. Stopa prekida liječenja bila je viša u bolesnika u dobi od 65 do 75 godina (16 %) i ≥ 75 godina (23 %) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 18 do 65 godina (9 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem lijekom AUGTYRO je ograničeno. Simptomi predoziranja nisu utvrđeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju slijediti opće potporne mjere i liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EX28

Mehanizam djelovanja

Repotrektinib je inhibitor protoonkogenske proteinske tirozin kinaze ROS1, tropomiozinskih receptorskih tirozin kinaza (TRK) TRKA, TRKB, TRKC i kinaze anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) s vrijednostima IC₅₀ od 0,05 do 1,04 nM.

Fuzijski proteini koji uključuju kinazne domene ROS1 ili TRK mogu poticati tumorogeni potencijal hiperaktivacijom putova nizvodne signalizacije koja dovodi do neograničene stanične proliferacije. Repotrektinib je pokazao *in vitro* i *in vivo* inhibiciju staničnih linija koje ekspimiraju ciljane fuzijske onkogene *ROS1*, *TRKA*, *TRKB*, *TRKC* i odgovarajuće mutacije (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, *TRKA*^{G595R}, *TRKB*^{G639R}, *TRKC*^{G623R}). Repotrektinib se vezuje unutar granice veznog mjesta za ATP te izbjegava steričku interferenciju i od mutacije fronte otapala i mutacije vratara (engl. *gatekeeper*).

Elektrofiziologija srca

Analizom podataka EKG-a u 334 bolesnika iz ispitivanja TRIDENT-1 faze 2, koji su primali preporučenu dozu lijeka AUGTYRO (nije poznato prandijalno stanje), utvrđeno je da je gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) za srednju vrijednost promjene QTcF u odnosu na početnu vrijednost (Δ QTcF) premašila 10 milisekundi (ms) za nekoliko procijenjenih vremenskih točaka, ali je ostala < 20 ms.

U ispitivanje TRIDENT-1 nisu uključeni bolesnici s povećanim rizikom od produljenja QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost repotrektiniba procijenjena je u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima s preraspodjelama gena *ROS1* ili *NTRK1-3* u otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze I/II s jednom skupinom i više kohorta (TRIDENT-1). Bolesnici su primali različite doze repotrektiniba prema različitim rasporedima (156 [91 %] primalo je 160 mg repotrektiniba peroralno jedanput na dan tijekom prvih 14 dana, a zatim 160 mg repotrektiniba peroralno dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *blinded independent central review*, BICR) na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Sekundarne mjere ishoda bile su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema BICR-u na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (BICR) ocijenilo je intrakranijalni odgovor na temelju izmijenjene verzije 1.1 RECIST kriterija. Barem svakih 8 tjedana provedena je procjena tumora oslikavanjem.

ROS1-pozitivan NSCLC

Djelotvornost repotrektiniba procijenjena je u podskupini odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om koji su objedinjeni iz faze I/II ispitivanja TRIDENT-1. Bolesnici su trebali imati funkcionalni ECOG status ≤ 1, bolest mjerljivu prema verziji 1.1 RECIST kriterija i ≥ 8 mjeseci praćenja nakon prve doze. Fuzije gena *ROS1* u uzorcima tumora prospektivno su utvrđene u lokalnim laboratorijima korištenjem testova sekvenciranja nove generacije (engl. *next-generation sequencing*, NGS), lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili fluorescentne hibridizacije *in situ* (engl. *fluorescence in situ hybridisation*, FISH). Sve tumore

pozitivne na *ROS1* prema lokalnim FISH testovima trebao je potvrditi središnji laboratorij korištenjem analitički validiranog NGS testa. Fuzije gena *ROS1* utvrđene su NGS-om u 57 % bolesnika, FISH-om u 22 % bolesnika i PCR-om u 21 % bolesnika. Svi bolesnici ocijenjeni su radi utvrđivanja lezija u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja.

Među 121 bolesnikom koji prethodno nije liječen inhibitorima *ROS1*, medijan dobi bio je 57 godina (raspon: 28 – 93), 23 % imalo je 65 ili više godina, a 5 % imalo je 75 ili više godina. Većina bolesnika bili su žene (56 %), azijati (60 %) ili bijelci (30 %) i nikad nisu pušili (63 %). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (38 %) i 1 (62 %). Na početku ispitivanja 92 % bolesnika imalo je metastatsku bolest, 25 % bolesnika imalo je metastaze u središnjem živčanom sustavu prema BICR-u, 97 % bolesnika imalo je adenokarcinom, 26 % bolesnika prethodno je liječeno kemoterapijom na bazi platine za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest.

Među 107 bolesnika koji su prethodno primali jedan inhibitor tirozin kinaze (TKI) *ROS1* (krizotinib 77 %, entrectinib 21 % i ceritinib 3 %) bez prethodne kemoterapije na bazi platine, medijan dobi bio je 57 godina (raspon: 33 – 81), 29 % imalo je 65 ili više godina, a 8 % imalo je 75 ili više godina. Većina bolesnika bili su žene (74 %), azijati (42 %) ili bijelci (49 %), nikad nisu pušili (68 %) te su imali funkcionalni ECOG status 0 (34 %) i 1 (66 %) na početku ispitivanja. Na početku ispitivanja 98 % bolesnika imalo je metastatsku bolest, 40 % imalo je metastaze u središnjem živčanom sustavu prema BICR-u, a 96 % imalo je adenokarcinom.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om prema ocjeni BICR-a

Parametri djelotvornosti	Bolesnici koji nisu prethodno liječeni inhibitorima <i>ROS1</i> (N = 121)	Bolesnici koji su prethodno liječeni inhibitorima <i>ROS1</i> (N = 107)
Potvrđena stopa ukupnog odgovora, % (95 % CI)	77 (68; 84)	49 (39; 59)
Stopa potpunog odgovora, N (%)	15 (12)	8 (8)
Stopa djelomičnog odgovora, N (%)	78 (65)	44 (41)
Medijan trajanja odgovora u mjesecima (95 % CI)	33,6 (25,5; NP)	14,8 (7,6; NP)
Raspon (mjeseci)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

Orijentiri za trajanje odgovora (DOR) približne su vrijednosti prema Kaplan-Meierovoj metodi.

Minimalno praćenje bilo je 7 mjeseci

Znak + označava odgovor u tijeku

NP: nije procijenjeno

Medijan vremena do odgovora bio je 1,84 (raspon 1,5; 7,4) mjeseci za bolesnike koji prethodno nisu liječeni TKI-jem i 1,84 (raspon 1,6; 22,1) mjeseci za bolesnike koji su prethodno liječeni TKI-jem.

Među 121 bolesnikom koji prethodno nije liječen TKI-jem, 14 ih je imalo mjerljive metastaze u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja prema ocjeni BICR-a (4 bolesnika imala su intervenciju na središnjem živčanom sustavu unutar 60 dana od prve doze ispitivanog liječenja), a u njih 12 opažen je intrakranijalni odgovor (3 su imala potpuni odgovor, 9 djelomičan odgovor), za intrakranijalni ORR od 86 % (95 % CI: 57; 98). Među 107 bolesnika koji su prethodno liječeni TKI-jem bez prethodne kemoterapije na bazi platine, 23 ih je imalo mjerljive metastaze u središnjem živčanom sustavu na početku ispitivanja prema ocjeni BICR-a (7 bolesnika imalo je intervenciju na središnjem živčanom sustavu unutar 60 dana od prve doze ispitivanog liječenja), a u njih 10 opažen je intrakranijalni odgovor (2 su imala potpun odgovor, 8 djelomičan odgovor), za intrakranijalni ORR od 44 % (95 % CI: 23; 66).

Među 35 bolesnika s mutacijom fronte otapala koji su prethodno liječeni TKI-jem ROS1, ORR je bio je 51,4 % (95 % CI: 34,0; 68,6).

Solidni tumori pozitivni na fuziju gena NTRK

Djelotvornost repotrektniba procijenjena je u populaciji bolesnika s lokalno uznapredovalim (nisu pogodni za operativni zahvat, zračenje ili multimodalnu terapiju) ili metastatskim solidnim tumorima pozitivnima na fuziju gena *NTRK* koji su objedinjeni iz ispitivanja faze I/II. Bolesnici su trebali imati funkcionalni ECOG status ≤ 1 , bolest mjerljivu prema verziji 1.1 RECIST kriterija i ≥ 8 mjeseci praćenja nakon prve doze. Fuzija gena *NTRK* u uzorcima tumora prospektivno je utvrđena u lokalnim laboratorijima testovima NGS, PCR ili FISH. Sve tumore pozitivne na fuziju gena *NTRK 1-3* prema lokalnim FISH testovima trebao je potvrditi središnji laboratorij korištenjem analitički validiranog NGS testa. Fuzije gena *NTRK* utvrđene su NGS-om u 96 % bolesnika, FISH-om u 2,5 % bolesnika i PCR-om u 1,7 % bolesnika. Svi bolesnici ocijenjeni su radi utvrđivanja lezija u središnjem živčanom sustavu na početku liječenja.

Među 51 bolesnikom u ispitivanju faze I/II koji nije prethodno liječen TKI-jem, medijan dobi bio je 61 godina (raspon: 25 – 84), 41 % imalo je 65 ili više godina, a 12 % imalo je 75 ili više godina. Većina bolesnika bili su žene (53 %), azijati (51 %) ili bijelci (25 %). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (45 %) i 1 (55 %). Na početku ispitivanja 96 % bolesnika imalo je metastatsku bolest, a 20 % imalo je metastaze u središnjem živčanom sustavu prema BICR-u. Najčešći tumori bili su NSCLC (53%), rak štitnjače (12 %), rak žlijezde slinovnice (10 %) i sarkom mekog tkiva (6 %).

Među 69 bolesnika u ispitivanju faze I/II koji su prethodno liječeni TKI-jem, njih 17 % prethodno je primalo dvije terapije TKI-jem, 52 % primalo je larotrektnib i 46 % entrektnib, medijan dobi bio je 56 godina (raspon: 18 – 81), 36 % imalo je 65 ili više godina, a 7 % imalo je 75 ili više godina. Bolesnici su bili žene (48 %), azijati (30 %) ili bijelci (58 %). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (39 %) i 1 (61 %). Na početku ispitivanja 91 % bolesnika imalo je metastatsku bolest, a 23 % imalo je metastaze u središnjem živčanom sustavu prema BICR-u. Najčešći tumori bili su NSCLC (25 %), rak žlijezde slinovnice (17 %), sarkom mekog tkiva (15 %) i rak štitnjače (10 %).

ORR i DOR ocijenjeni su prema BICR-u i na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (BICR) ocijenilo je intrakranijalni odgovor na temelju izmijenjene verzije 1.1 RECIST kriterija. Barem svakih 8 tjedana provedena je procjena tumora oslikavanjem. Populacije za primarnu ocjenu djelotvornosti obuhvaćale su 51 bolesnika koji nije prethodno liječen TKI-jem i 69 bolesnika koji su prethodno primali jedan TKI. Rezultati djelotvornosti s najmanje 8 mjeseci praćenja sažeto su prikazani u tablici 6.

Tablica 6: Ukupna djelotvornost prema BICR-u u odraslih s tumorima pozitivnima na fuziju gena *NTRK*

Parametri djelotvornosti	Bolesnici koji prethodno nisu liječeni TKI-jem (n = 51)	Bolesnici koji su prethodno liječeni TKI-jem (n = 69)
Potvrđena stopa ukupnog odgovora, % (95 % CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Potpun odgovor N (%)	8 (16)	2 (3)
Djelomičan odgovor N (%)	22 (43)	31 (45)
Medijan trajanja odgovora u mjesecima (95 % CI)	NP (NP; NP)	9,8 (7,36; 12,98)
Raspon (mjeseci)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)

9-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12-mjesečni održivi odgovor % (95 % CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

Intervali pouzdanosti (CI) od 95 % temelje se na Kaplan-Meierovoj metodologiji uz pomoć približne varijance prema Greenwoodovoj formuli

Orijentiri za trajanje odgovora (DOR) približne su vrijednosti prema Kaplan-Meierovoj metodi

Minimalno praćenje bilo je 8 mjeseci

Znak + označava odgovor u tijeku

NP: nije procijenjeno

Medijan vremena do odgovora bio je 1,8 (raspon 1,6; 7,3) mjeseci za bolesnike koji prethodno nisu liječeni TKI-jem i 1,9 (raspon 1,7; 3,7) mjeseci za bolesnike koji su prethodno liječeni TKI-jem.

U 30 bolesnika s mutacijom fronte otopala na početku ispitivanja koji su prethodno liječeni NTRK TKI-jem, ORR je bio 53 % (95 % CI: 34,3; 71,7).

ORR i DOR prema vrsti tumora u odraslih bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuziju gena *NTRK* prikazani su u tablici 7. u nastavku.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti za solidne tumore pozitivne na fuziju gena *NTRK* koji nisu prethodno liječeni TKI-jem

Vrsta tumora	Bolesnici (N = 51)	Ukupna stopa odgovora		Trajanje odgovora
		n (%)	95 % CI	Raspon (mjeseci)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Rak štitnjače	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Rak žlijezde slinovnice	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarkom, meko tkivo	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Drugo*	3	SB, SB, SB	NP	NP
Kolorektalni rak	2	PO, SB	NP	7,5+
Rak dojke	2	PB, PB	NP	NP
Glioblastom	1	SB	NP	NP
Kolangiokarcinom	1	PB	NP	NP
Tumor perifernih živčanih ovojnica	1	DO	NP	23,0+

*Uključuje rak jednjaka, rak prostate i rak glave i vrata

PB: progresivna bolest; DO: djelomičan odgovor; PO: potpun odgovor; SB: stabilna bolest; NP: nije primjenjivo

Znak + označava odgovor u tijeku

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti za solidne tumore pozitivne na fuziju gena *NTRK* koji su prethodno liječeni TKI-jem

Vrsta tumora	Bolesnici (N = 69)	Ukupna stopa odgovora		Trajanje odgovora
		n (%)	95 % CI	Raspon (mjeseci)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Rak žlijezde slinovnice	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7; 26,5+
Sarkom, meko tkivo	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Rak štitnjače	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Drugo*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Kolorektalni rak	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastom	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrini tumor	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Rak gušterače	3	PB, PB, SB	NP	NP
Kolangiokarcinom	2	DO, PB	NP	1,8

Tumor perifernih živčanih ovojnica	2	DO, DO	NP	5,5; 11,1
Rak dojke	1	DO	NP	15,6+

* Uključuje rak žučnog mjehura, rak vrata maternice, gastrointestinalni stromalni tumor, mukoepidermoidni rak i nepoznat primarni rak

PB: progresivna bolest; DO: djelomičan odgovor; SB: stabilna bolest; NP: nije primjenjivo

Znak + označava odgovor u tijeku

Budući da su rakovi pozitivni na fuziju gena *NTRK* rijetki, ispitivani su bolesnici s različitim vrstama tumora. Za neke vrste tumora postojao je ograničen broj bolesnika, što je dovelo do nesigurnosti u procijenjenom ORR-u prema vrsti tumora. ORR u ukupnoj populaciji možda ne odražava očekivani odgovor kod određene vrste tumora.

AUGTYRO je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim tumorima s promjenom gena *NTRK* u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze I/II CARE s jednom skupinom i više kohorta. Djelotvornost je procijenjena u bolesnika koji su uzimali AUGTYRO peroralno ili u dozi od 160 mg jedanput na dan ili u dozi od 160 mg jedanput na dan tijekom 14 dana, a zatim 160 mg dvaput na dan ili ekvivalentnu dozu za odrasle do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici su morali imati rezultat prema Lanskom (< 16 godina) ili Karnofskom ($\geq$ 16 godina) od najmanje 50 i mjerljivu bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji (engl. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*, RANO). Bolesnici s primarnim tumorom središnjeg živčanog sustava ili metastazama u središnjem živčanom sustavu morali su biti neurološki stabilni ili na stabilnoj ili sve manjoj dozi steroida barem 14 dana prije uključivanja u ispitivanje.

Fuzija gena *NTRK1-3* u uzorcima tumora prospektivno je utvrđena u lokalnim laboratorijima testovima NGS, PCR ili FISH. Sve tumore pozitivne na fuziju gena *NTRK* prema lokalnim FISH testovima trebao je retrospektivno potvrditi središnji laboratorij korištenjem analitički validiranog NGS testa.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ORR prema BICR-u na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija ili RANO kriterija, a sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su DOR i PFS prema BICR-u na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija ili RANO kriterija te OS. Barem svakih 8 tjedana provedena je procjena tumora oslikavanjem.

U ispitivanju CARE procijenjeno je 13 pedijatrijskih bolesnika pozitivnih na *NTRK* (dobni raspon: 1 godina do 15 godina; 5 je imalo 12 do 17 godina) koji su imali mjerljivu bolest na početku ispitivanja prema BICR-u i barem jedno snimanje nakon početka ispitivanja. Među njima, 5 nije bilo prethodno liječeno NTRK TKI-jem (3 tumora središnjeg živčanog sustava i 2 solidna tumora), a 8 je prethodno primalo terapiju NTRK TKI-jem (3 tumora središnjeg živčanog sustava i 5 solidnih tumora).

Od 5 bolesnika koji nisu prethodno liječeni TKI-jem zabilježen je jedan potpuni odgovor i dva djelomična odgovora. Među 8 bolesnika koji su prethodno liječeni TKI-jem postojala su dva djelomična odgovora.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AUGTYRO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju lokalno uznapredovalih ili metastatskih

solidnih tumora pozitivnih na fuziju gena *NTRK* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički (PK) parametri repotrektniba karakterizirani su u bolesnika sa solidnim tumorima pozitivnima na fuziju gena *NTRK* ili *ROS1*-pozitivnim NSCLC-om i u zdravih ispitanika. Povećanja vrijednosti maksimalne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krivulje tijekom vremena do beskonačnosti (AUC_{0-inf}) repotrektniba bila su otprilike proporcionalna u odnosu na dozu (ali manje nego linearna) s procijenjenim nagibima od 0,78 i 0,70 u rasponu jednokratne doze od 40 mg do 240 mg. Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže bila je vremenski ovisna zbog autoindukcije enzima CYP3A4. Vrijednost prosječne koncentracije (C_{avg}) u stanju dinamičke ravnoteže za dozu od 160 mg dvaput na dan slična je vrijednosti C_{avg} nakon primjene jednokratne doze od 160 mg.

Procijenjena geometrijska srednja vrijednost C_{max} repotrektniba u stanju dinamičke ravnoteže (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) iznosi 572 ng/ml (38,3 %), C_{min} iznosi 158 ng/ml (57,7 %), a C_{avg} (AUC_{0-12h} podijeljeno intervalom doziranja) iznosi 347 ng/ml (42,3 %) za 160 mg dvaput na dan.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene sve većih jednokratnih doza repotrektniba u rasponu od 40 mg do 240 mg, repotrektnib je pokazao brzu apsorpciju, a vrijednost C_{max} postignuta je otprilike 2 do 3 sata nakon uzimanja doze natašte. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) apsolutne bioraspodijelivosti repotrektniba iznosi 45,7 % (19,6 %).

Visokokalorični obrok s visokim udjelom masti (916 kalorija, 56 % masti) povećao je AUC_{0-inf} repotrektniba za 56 % i C_{max} za 149 % nakon jednokratne peroralne doze od 160 mg (primijenjene u obliku kapsula od 40 mg). U drugom ispitivanju, visokokalorični obrok s visokim udjelom masti povećao je AUC_{0-inf} za 42 % i C_{max} za 110 % nakon jednokratne peroralne doze od 160 mg (primijenjene u obliku kapsula od 160 mg). Slična povećanja (AUC_{0-inf} za 36 % i C_{max} za 124 %) opažena su s niskokaloričnim obrokom s niskim udjelom masti.

Vršna koncentracija repotrektniba dostignuta je otprilike 4 do 6 sati nakon jednokratne peroralne doze od 40 mg do 160 mg kod uzimanja s hranom (obroka s visokim udjelom masti).

Distribucija

Vezivanje repotrektniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je 95,4 % *in vitro*. Omjer koncentracije u krvi i plazmi bio je 0,56 *in vitro*. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) prividnog volumena distribucije (V_z/F) bila je 432 l (55,9 %) u bolesnika s rakom nakon jednokratne peroralne doze repotrektniba od 160 mg.

Biotransformacija

Repotrektnib se primarno metabolizira putem enzima CYP3A4 pri čemu se formiraju hidroksilirani metaboliti, a zatim slijedi sekundarna glukuronidacija. Nijedan metabolit nije premašio 10 % ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti povezane s lijekom.

Eliminacija

Eliminacija repotrektniba bila je vremenski ovisna zbog autoindukcije enzima CYP3A4.

Geometrijska srednja vrijednost (CV %) prividnog peroralnog klirensa (CL/F) bila je 15,9 l/h (45,5 %) u bolesnika s rakom nakon jednokratne peroralne doze repotrektniba od 160 mg. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, u bolesnika s rakom procijenjena je srednja vrijednost

terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) jedne doze od 68,6 (29,6) sati i terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) u stanju dinamičke ravnoteže od 44,5 (20,8) sati.

Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C] repotrekatiniba od 160 mg, 4,84 % (0,56 % u nepromijenjenom obliku) radioaktivnosti pronađeno je u urinu i 88,8 % (50,6 % u nepromijenjenom obliku) u fecesu.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, blago (eGFR-CKD-EPI 60 do 90 ml/min, $n = 139$) ili umjereno (eGFR-CKD-EPI 30 do 60 ml/min, $n = 27$) oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na klirens repotrekatiniba. Repotrekatinib nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-CKD-EPI < 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,0 do 1,5 puta iznad GGN-a ili AST > GGN, $n = 59$) nije utjecalo na klirens repotrekatiniba. Farmakokinetika repotrekatiniba nije utvrđena u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta iznad GGN-a) ili teškim (ukupni bilirubin > 3 puta iznad GGN-a) oštećenjem funkcije jetre.

Utjecaji dobi, tjelesne težine, rase i spola

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu utvrđene klinički relevantne razlike u farmakokinetici repotrekatiniba na temelju spola, dobi (od 18 godina do 93 godine), tjelesne težine (od 39,5 kg do 169 kg) ili rase (azijati i bijelci) u odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su od pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 godina ili više ($n = 13$, dob od 13 do 15 godina, tjelesne težine od 46,4 do 76,7 kg). Na temelju populacijskih farmakokinetičkih simulacija adolescenti u dobi od 12 i više godina imaju sličnu sistemska izloženost kao i odrasli kad primaju dozu za odrasle od 160 mg jedanput na dan tijekom 14 dana, a zatim 160 mg dvaput na dan.

In vitro ispitivanja

Enzimi CYP: repotrekatinib inducira CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 i CYP2C9, a inhibira CYP3A4/5 (probavni sustav), CYP2C8 i CYP2C9.

Ostali metabolički putovi: repotrekatinib inhibira UGT1A1.

Sustavi prijenosnika: repotrekatinib inhibira P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 i MATE2-K. Repotrekatinib je supstrat P-gp-a te potencijalan supstrat MATE2-K i BCRP-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s repotrekatinibom.

Genotoksičnost

Repotrekatinib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test).

Repotrekatinib je uzrokovao stvaranje mikronukleusa putem aneugenog mehanizma u ljudskim limfoblastoidnim stanicama TK6 *in vitro* i u koštanoj srži štakora *in vivo* pri dozama > 100 mg/kg nominalne doze. Izloženost životinja na razini pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no observed effect level*, NOEL) za aneugenost bila je otprilike 3,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (na temelju vrijednosti AUC).

Reproduktivna toksičnost

U preliminarnom ispitivanju embrio-fetalnog razvoja štakora opaženi su teratogeni i embrio-fetalni učinci (vanjska malformacija fetusa poput nepravilno rotiranih stražnjih udova i smanjene težine fetusa), kao i učinci na skotne štakorice (krastanje kože i abrazije u cervikalnoj i torakalnog regiji, povećanje tjelesne težine) pri izloženostima manjima od 2 puta izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Za repotrektinib nisu provedena namjenska ispitivanja plodnosti. U općim toksikološkim ispitivanjima na štakorima i majmunima nisu opaženi učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki pri nijednoj ispitivanoj dozi, što je odgovaralo izloženostima u štakora do 2 puta većima za mužjake i 2,6 puta većima za ženke, dok su izloženosti u majmuna bile ispod razine izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Nakon peroralne primjene ponovljenih doza repotrektiniba svakodnevno tijekom razdoblja do 3 mjeseca, glavne toksičnosti opažene u štakora pri razinama izloženosti manjima od 3 puta izloženosti u ljudi bile su kraste/ulkusi na koži, učinci na središnji živčani sustav (tj. ataksija, tremor), snižene vrijednosti parametara crvenih krvnih stanica i hipocelularnost koštane srži.

Glavne toksičnosti opažene u majmuna pri granicama izloženosti ispod kliničke izloženosti bile su povraćanje, vodenasta stolica, minimalna subakutna/kronična upala i/ili minimalna do blaga hiperplazija sluznih žlijezda u debelom crijevu te snižene vrijednosti parametara crvenih krvnih stanica. Kožni ulkusi smatrani su sekundarnima u usporedbi s inhibicijom NTRK-a, koja je dovela do gubitka osjeta i tjelesnih ozljeda.

Ispitivanja toksičnosti na juvenilnim štakorima

Općenito su juvenilni štakori primali lijek i bili procjenjivani tijekom 58 dana (počevši od 12. postnatalnog dana (PND) do 70. postnatalnog dana) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza. Opažena je smrtnost povezana sa središnjim živčanim sustavom od 13. PND-a do 15. PND-a (što otprilike odgovara dobi dojenčeta) pri razinama izloženosti $\geq 1,5$ puta izloženosti u adolescenata u ljudi. Pri razinama izloženosti $\geq 0,1$ puta izloženosti u adolescenata u ljudi opaženi su negativni učinci na rast (smanjena tjelesna težina, smanjen unos hrane i skraćena duljina femura).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (samo tvrde kapsule od 160 mg)

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
Brilliant blue (E133 – samo tvrde kapsule od 160 mg)

Tinta za označavanje (tvrde kapsule od 40 mg)

šelak (E904)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Tinta za označavanje (tvrde kapsule od 160 mg)

šelak (E904)

titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s dvodijelnim polipropilenskim (PP) zatvaračima s kontinuiranim navojem sigurnim za djecu (engl. *child-resistant continuous thread*, CRCT).

Jedna bočica sadrži 60 tvrdih kapsula, zapakirana u kartonsku kutiju.

Jedna bočica sadrži 120 tvrdih kapsula, zapakirana u kartonsku kutiju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule

Proziran blister od PVC-a/poliklorotrifluoroetilena zatvoren aluminijskom folijom za protiskivanje.

Pakiranja od 20 ili 60 tvrdih kapsula s 10 tvrdih kapsula u blister karticama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Augtyro 40 mg tvrde kapsule

EU/1/24/1883/001 (60 kapsula)

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

Augtyro 160 mg tvrde kapsule

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno potvrdili djelotvornost repotrektriniba neovisno o histološkom tipu tumora, djelotvornost unatoč otpornosti na mutacije i IC odgovori repotrektriniba u odraslih bolesnika, nositelj odobrenja treba podnijeti konačno izvješće kliničkog ispitivanja TRIDENT-1 faze 1/2 koje je u tijeku (sve kohorte).	1. tromjesečje 2029.
Kako bi se dodatno istražila djelotvornost i dugoročna sigurnost u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima koji eksprimiraju fuziju gena <i>NTRK</i> , nositelj odobrenja treba podnijeti rezultate konačne analize sigurnosti i djelotvornosti u otvorenom ispitivanju faze 1/2 sigurnosti, podnošljivosti, farmakokinetike i antitumorske aktivnosti repotrektriniba u pedijatrijskih i mladih odraslih ispitanika s uznapredovalim ili metastatskim zloćudnim bolestima s promjenama gena <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> ili <i>NTRK1-3</i> (CARE), a koje je u tijeku.	4. tromjesečje 2030.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule
repotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg repotrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AUGTYRO 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule
repotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg repotrektiniba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule
repotrektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 160 mg repotrektiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

20 tvrdih kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AUGTYRO 160 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

AUGTYRO 160 mg kapsule
repotrektinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule repotrektinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AUGTYRO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AUGTYRO
3. Kako uzimati AUGTYRO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AUGTYRO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AUGTYRO i za što se koristi

Što je AUGTYRO

AUGTYRO je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar repotrektinib.

Za što se AUGTYRO koristi

AUGTYRO se koristi za liječenje:

- odraslih s vrstom raka pluća koja se naziva „rak pluća nemalih stanica” (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), a uzrokuje ga promjena u genu *ROS1* ili
- odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina sa solidnim tumorom (rakom) u različitim dijelovima tijela kojeg uzrokuje promjena u genu *NTRK*.

ROS1-pozitivan rak pluća nemalih stanica

AUGTYRO se koristi ako:

- je pretragom utvrđeno da stanice Vašeg raka imaju promjenu u genu koji se naziva *ROS1* (pogledajte „Kako AUGTYRO djeluje” u nastavku), i
- je Vaš rak uznapredovao – npr. proširio se u druge dijelove Vašeg tijela (metastazirao).

Solidni tumor pozitivan na fuziju gena *NTRK*

AUGTYRO se koristi ako:

- je pretragom utvrđeno da stanice Vašeg raka imaju promjenu u genu koji se naziva *NTRK* i rak se proširio unutar zahvaćenog organa ili na druge organe u tijelu, ili bi kirurški

zahvat radi odstranjivanja raka vjerojatno doveo do teških komplikacija (pogledajte „Kako AUGTYRO djeluje” u nastavku), i

- ste prethodno liječeni lijekovima koji se nazivaju inhibitori NTRK-a, ili
- niste liječeni lijekovima koji se nazivaju inhibitori NTRK-a, a druge terapije nisu primjerene za Vas.

Kako AUGTYRO djeluje

AUGTYRO djeluje tako što blokira djelovanje proteina koji ne funkcioniraju pravilno zbog promjena u genima *NTRK* ili *ROS1* koji ih proizvode. Ti abnormalni proteini mogu uzrokovati nekontroliran rast stanica raka. Blokiranjem abnormalnih proteina AUGTYRO može usporiti ili zaustaviti rast stanica raka i može smanjiti Vaš rak.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AUGTYRO

Nemojte uzimati AUGTYRO

- ako ste alergični na repotrektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete AUGTYRO.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete AUGTYRO:

- ako ste nedavno doživjeli omaglicu, gubitak pamćenja, smetenost, halucinacije, promjene mentalnog stanja, gubitak mišićne koordinacije ili nekoordinirano ili nestabilno hodanje.
- ako ste ikad imali problema s plućima. Odmah obavijestite liječnika ako dobijete nove ili se pogoršaju postojeći simptomi koji uključuju nedostatak zraka, kašalj ili vrućicu.
- ako u povijesti bolesti imate prijelome kostiju ili stanje koje može povećati rizik od prijeloma kostiju.
- ako imate probleme s jetrom.

Drugi lijekovi i AUGTYRO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova za:

- liječenje sindroma stečene imunodeficiencije (AIDS) / infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) – kao što su ritonavir, sakvinavir, efavirenz
- liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici) – kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- sprječavanje napadaja (antiepileptici) – kao što su karbamazepin ili fenitoin
- tuberkulozu – kao što je rifampicin
- depresiju – kao što su bupropion, fluvoksamin ili biljni lijek gospina trava (*Hypericum perforatum*)
- rak – kao što su apalutamid, everolimus
- potiskivanje imunosnog sustava tijela ili sprečavanje odbacivanja presađenog organa – kao što su sirolimus, takrolimus, ciklosporin, sulfasalazin
- upalu zglobova ili autoimune bolesti zglobova (reumatoidni artritis) – metotreksat
- jaku bol – kao što su alfentanil, fentanil
- visok krvni tlak – kao što su verapamil, nifedipin, felodipin, valsartan
- snižavanje kolesterola u krvi – kao što su lovastatin, simvastatin, rosuvastatin
- snižavanje razine šećera u krvi – kao što su repaglinid, tolbutamid, metformin
- želučani refluks (žgaravicu) – kao što su cisaprid, omeprazol
- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka – kao što su varfarin, dabigatraneteksilat

- srčane probleme – kao što su digoksin, edoksaban
- alergije – kao što je feksofenadin
- kontracepciju – ako uzimate oralne hormonske kontraceptive, morate upotrebljavati i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“).

AUGTYRO s hranom i pićem

Tijekom liječenja lijekom AUGTYRO nemojte piti sok od grejpa niti jesti grejp ili gorke naranče jer to može povećati količinu lijeka u Vašoj krvi do štetne razine.

Trudnoća i dojenje

Žene i kontracepcija

Trebali biste izbjegavati trudnoću dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi Vašem djetetu. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Nije poznato može li AUGTYRO smanjiti učinak kontraceptiva (kontracepcijskih pilula ili hormonskih implantata). Ako primjenjujete hormonsku kontracepciju, trebate dodatno koristiti pouzdanu nehormonsku metodu kontracepcije kao što je mehanička barijera (npr. prezervativ) kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate AUGTYRO i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Razgovarajte s liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašeg partnera.

Muškarci i kontracepcija

Vaša partnerica treba izbjegavati trudnoću dok uzimate ovaj lijek jer on može naškoditi Vašem djetetu. Ako Vaša partnerica može zatrudnjeti, trebate koristiti prezervative tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Razgovarajte s liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašu partnericu.

Trudnoća

- Nemojte uzimati AUGTYRO ako ste trudni. Lijek može naškoditi Vašem djetetu.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će Vam odrediti testiranje na trudnoću prije nego počnete liječenje lijekom AUGTYRO.
- Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek ili unutar 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze, odmah obavijestite liječnika.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se AUGTYRO u majčino mlijeko i može li na taj način naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

AUGTYRO može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. AUGTYRO može uzrokovati:

- omaglicu
- pogoršanje ravnoteže ili koordinacije
- nesvjesticu
- osjećaj umora
- promjene u mentalnom stanju, osjećaj smetenosti ili viđenje stvari kojih nema (halucinacije)
- zamagljen vid.

Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima, voziti bicikl ni raditi sa strojevima sve dok se simptomi ne povuku. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika smijete li upravljati vozilima, voziti bicikl ili raditi sa strojevima.

AUGTYRO sadrži natrij

AUGTYRO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AUGTYRO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka treba uzeti

Preporučena doza je 160 mg jedanput na dan tijekom prvih 14 dana, a zatim 160 mg dvaput na dan dok Vas liječnik ne uputi drugačije.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, Vaš liječnik može predložiti nižu dozu ili čak privremeni prekid liječenja. Za niže doze možda ćete morati uzeti dozu od 120 mg (tri kapsule od 40 mg) ili dozu od 80 mg (dvije kapsule od 40 mg).

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi o lijeku ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako uzimati AUGTYRO

Uzmite AUGTYRO kroz usta s hranom ili bez nje. Svaku kapsulu progutajte cijelu. Nemojte otvarati, drobiti, žvakati ni otapati sadržaj kapsula.

Ako uzmete više lijeka AUGTYRO nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka AUGTYRO nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah odite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti AUGTYRO

Ako ste propustili dozu ili ste povratili nakon uzimanja doze, uzmite sljedeću dozu kako je propisano. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati AUGTYRO

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako o tome prethodno niste razgovarali s liječnikom. Važno je uzimati AUGTYRO svaki dan dokle god Vam ga propisuje liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako uočite bilo koju od sljedećih nuspojava nakon uzimanja lijeka AUGTYRO:

- osjećate omaglicu, smetenost, imate promjene raspoloženja, halucinacije (vidite stvari kojih nema) ili probleme s pamćenjem (kognitivni poremećaji) ili izgubite koordinaciju mišića, hodate nekoordinirano ili nestabilno (ataksija)
- imate nedostatak zraka (dispneja), kašljete, imate vrućicu (pireksija) ili imate poremećaje koji uzrokuju stvaranje ožiljaka na plućima
- primijetili ste bol u zglobovima, bol u kostima, deformitete ili promjene u sposobnosti kretanja, jer to mogu biti znakovi prijeloma

Liječnik Vam može smanjiti dozu, nakratko prekinuti liječene ili potpuno obustaviti liječenje.

Ostale nuspojave

Odrasle osobe

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcija pluća
- smanjenje broja zdravih crvenih krvnih stanica koje prenose kisik po tijelu (anemija)
- omaglica
- gubitak mišićne koordinacije, nestabilnost pri hodu (ataksija)
- velika promjena u načinu razmišljanja (kognitivni poremećaji)
- osjeti poput utrnulosti i trnaca (parestezija)
- upala (oticanje i crvenilo) ili degeneracija perifernih živaca (živaca izvan mozga i kralježnične moždine) koja uzrokuje utrnulost, trnce i žarenje (periferna senzorna neuropatija)
- poremećaji spavanja
- glavobolja
- promjena okusa (disgeuzija)
- bljeskanje pred očima, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost, „leteće mušice“ u vidnom polju ili dvostruka slika (poremećaj vida)
- nedostatak zraka
- kašalj
- nagon na povraćanje (mučnina)
- povraćanje
- zatvor
- proljev
- mišićna slabost
- bol u nogama i/ili rukama
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mialgija)
- bol u leđima
- vrućica
- osjećaj umora
- smanjen tek
- oticanje gležnjeva, stopala ili šaka
- povišena razina enzima (kreatin fosfokinaza) iz mišića u krvi
- povećanje tjelesne težine
- povećane količine jetrenih enzima aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećana razina enzima u krvi (mokraćna kiselina) (hiperuricemija)
- upala i poremećaji koji uzrokuju stvaranje ožiljaka na plućima
- tekućina oko pluća (pleuralni izljev)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- prijelomi kostiju
- povećana količina jetrenih enzima gama-glutamilttransferaze ili alkalne fosfataze u krvi
- smanjen broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica)
- smanjena razina bijelih krvnih stanica
- smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica)
- pad

Bolesnici u dobi od 18 godina ili mlađi

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja zdravih crvenih krvnih stanica koje prenose kisik po tijelu (anemija)
- povećan apetit
- visoka razina kalija u krvi
- povećana razina enzima u krvi (mokraćna kiselina) (hiperuricemija)
- omaglica
- gubitak mišićne koordinacije, nestabilnost pri hodu (ataksija)
- velika promjena u načinu razmišljanja (kognitivni poremećaji)
- osjeti poput utrnulosti i trnaca (parestezija)
- poremećaji spavanja
- glavobolja
- promjena okusa (disgeuzija)
- bljeskanje pred očima, zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost, „leteće mušice“ u vidnom polju ili dvostruka slika (poremećaj vida)
- nedostatak zraka
- kašalj
- nagon na povraćanje (mučnina)
- povraćanje
- zatvor
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- prijelomi kostiju
- bol u zglobovima (artralgija)
- vrućica
- osjećaj umora
- povišena razina enzima (kreatin fosfokinaza) iz mišića u krvi
- povećanje tjelesne težine
- smanjen broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica)
- smanjen broj određene vrste bijelih krvnih stanica
- smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica)
- povećana količina jetrenih enzima aspartat aminotransferaze ili alkalne fosfataze u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća
- upala (oticanje i crvenilo) ili degeneracija perifernih živaca (živaca izvan mozga i kralježnične moždine) koja uzrokuje utrnulost, trnce i žarenje (periferna senzorna neuropatija)
- tekućina oko pluća (pleuralni izljev)
- osjeti poput utrnulosti i trnaca na usnama, jeziku ili cijelim ustima (oralna parestezija), bol u mišićima (mialgija)
- mišićna slabost
- pad

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AUGTYRO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AUGTYRO sadrži

Djelatna tvar je repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: jedna kapsula sadrži 40 mg repotrektiniba

AUGTYRO 160 mg: jedna kapsula sadrži 160 mg repotrektiniba

Drugi sastojci su:

- *Sadržaj kapsule:* mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat (samo tvrde kapsule od 160 mg) (pogledajte dio 2.).
- *Ovojnica kapsule:* želatina, titanijev dioksid (E171), Brilliant blue (E133 – samo tvrde kapsule od 160 mg).
- Tinta za označavanje (tvrde kapsule od 40 mg): šelak (E904) i Indigo carmine aluminium lake (E132)
- Tinta za označavanje (tvrde kapsule od 160 mg): šelak i titanijev dioksid.

Kako AUGTYRO izgleda i sadržaj pakiranja

AUGTYRO 40 mg tvrde kapsule (kapsule) neprozirne su bijele boje, a na njima je plavom tintom otisnuto „REP 40”.

AUGTYRO 160 mg tvrde kapsule (kapsule) neprozirne su plave boje, a na njima je bijelom tintom otisnuto „REP 160”.

AUGTYRO 40 mg nalazi se kutiji koja sadrži jednu bočicu s 60 ili 120 tvrdih kapsula.

AUGTYRO 160 mg pakiran je u blister kartice koje sadrže 10 tvrdih kapsula. Jedno pakiranje sadrži 20 ili 60 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

Proizvođač

Swords Laboratories Unlimited Company

T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.