

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula
AUGTYRO 160 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula

40 mg repotrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

AUGTYRO 160 mg kemény kapszula

160 mg repotrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula

0-ás méretű (21,7 mm hosszú), kemény zselatin kapszula, fehér, átlátszatlan alsó és felső résszel, a felső részre kék tintával nyomtatott „REP 40” jelöléssel.

AUGTYRO 160 mg kemény kapszula

0-ás méretű (21,7 mm hosszú), kemény zselatin kapszula, kék, átlátszatlan alsó és felső résszel, a felső részre fehér tintával nyomtatott „REP 160” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az AUGTYRO monoterápiában alkalmazva, a *ROS1*-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

Az AUGTYRO monoterápiában alkalmazva, *NTRK*-génfüzióval rendelkező előrehaladott szolid tumorban szenvedő felnőttek, illetve 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott olyan betegeknél,

- akik korábban kaptak *NTRK*-inhibitort, vagy
- akik korábban nem kaptak *NTRK*-inhibitort és a nem *NTRK*-t célzó kezelési lehetőségek korlátozott klinikai előnyt biztosítanak, vagy már kimerültek (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az AUGTYRO-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

ROS1 vizsgálat

A repotrektinib-kezelésre az NSCLC-ben szenvedő betegek *ROS1*-pozitív státusz alapján történő kiválasztását CE-jelöléssel ellátott, megfelelő rendeltetésű *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközzel (IVD) kell elbírálni. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel ellátott IVD, alternatív validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1 és 5.1 pont).

NTRK vizsgálat

A repotrektinib-kezelésre a szolid daganatos betegek *NTRK*-pozitív státusz alapján történő kiválasztását CE-jelöléssel ellátott, megfelelő rendeltetésű *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközzel (IVD) kell elbírálni. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel ellátott IVD, alternatív validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőrák

A javasolt dózis felnőtteknél napi egyszer 160 mg repotrektinib 14 napon át, majd napi kétszer 160 mg repotrektinib a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

NTRK-génfúzió-pozitív szolid tumorok

A javasolt dózis felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél napi egyszeri 160 mg repotrektinib 14 napon át, majd napi kétszer 160 mg repotrektinib a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

Kihagyott dózis

Ha egy dózis kimarad, vagy ha a beteg egy dózis bevétele után bármikor hány, a következő dózisokat az előírtak szerint kell bevenni. Két dózist nem szabad egyszerre bevenni.

Dózismódosítások mellékhatások esetén

A mellékhatások esetén ajánlott dóziscsökkentéseket az 1. táblázat tartalmazza:

1. táblázat: Javasolt dóziscsökkentés mellékhatások esetén

Felírt dózis	Dóziscsökkentés	
	Első jelentkezés	Második jelentkezés
naponta egyszer 160 mg	naponta egyszer 120 mg	naponta egyszer 80 mg
naponta kétszer 160 mg	naponta kétszer 120 mg	naponta kétszer 80 mg

A 2. táblázat tartalmazza az egyes mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

2. táblázat: Javasolt dózismódosítások egyes mellékhatások esetén

Mellékhatások	Súlyosság*	Dózismódosítás
Központi idegrendszeri hatások	Nem tolerálható 2. fokozat	- A kezelést fel kell függeszteni legfeljebb az 1. fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig. - A kezelést ugyanolyan vagy csökkentett dózissal kell folytatni, ahogy klinikailag indokolt.
	3. fokozat	- A kezelést fel kell függeszteni legfeljebb az 1. fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig. - A kezelést csökkentett dózissal kell folytatni.
	4. fokozat	A kezelés végleges leállítása.

Mellékhatások	Súlyosság*	Dózismódosítás
Intersticiális tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis	Bármilyen fokozat	- A kezelést fel kell függeszteni ILD/pneumonitis gyanúja esetén. - A kezelést véglegesen le kell állítani, ha az ILD/pneumonitist igazolták.
Egyéb klinikailag releváns mellékhatások	Nem tolerálható 2. fokozat	- A kezelést fel kell függeszteni legfeljebb az 1. fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig. - A kezelést ugyanolyan vagy csökkentett dózissal kell folytatni, ha a mellékhatás 4 héten belül megszűnik.
	3. vagy 4. fokozat	- A kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a mellékhatás megszűnik, vagy amíg az 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintre javul. - A kezelést ugyanolyan vagy csökkentett dózissal kell folytatni, ha a mellékhatás 4 héten belül megszűnik. - A kezelést véglegesen le kell állítani, ha a mellékhatás 4 héten belül nem szűnik meg. - Ismétlődő 4. fokozatú események esetén a kezelést véglegesen le kell állítani.

*A nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0. verziója szerinti osztályozás.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél (≥ 65 éves) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Az AUGTYRO-t súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (összbilirubin $> 1,0$ - $1,5$ -szeres ULN vagy AST $> \text{ULN}$) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az AUGTYRO-t nem vizsgálták közepesen súlyos (összbilirubin $> 1,5$ - 3 -szoros ULN) vagy súlyos (összbilirubin > 3 -szoros ULN) májkárosodásban szenvedő betegeknél, és az AUGTYRO nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az AUGTYRO biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti, *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Az AUGTYRO biztonságosságát és hatásosságát 12 év alatti, *NTRK*-pozitív NSCLC-ben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Az AUGTYRO szájon át alkalmazandó. A kapszulákat minden nap ugyanabban az időben, egészben kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad felnyitni, összetörni, szétrágni, és a kapszula tartalmát nem szabad feloldani.

Az AUGTYRO étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont) is bevehető, de nem szabad grépfrúttal, grépfrútlével vagy keserűnarancsal együtt bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hatásosság az egyes daganattípusok esetén

Az AUGTYRO előnyeit olyan felnőtt betegeken ($N = 88$) végzett egykaros vizsgálatokban állapították meg, akiknek daganataiban *NTRK*-génfüziót mutattak ki. Az AUGTYRO kedvező hatását a teljes terápiás válaszarány és a válasz időtartama alapján igazolták korlátozott számú daganattípusban. A hatás a daganattípustól, valamint a kísérő genomiális elváltozásoktól függően jelentősen eltérő lehet (lásd 5.1 pont).

Központi idegrendszer

Az AUGTYRO-t kapó betegeknél a központi idegrendszeri mellékhatások széles spektrumáról számoltak be, beleértve a szédülést, az ataxiát és a kognitív zavarokat (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni ezekre az AUGTYRO-kezeléssel kapcsolatos kockázatokra, mivel ezek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket, ha központi idegrendszeri mellékhatások jelentkeznek náluk (lásd 4.7 pont). Az AUGTYRO-kezelést fel kell függeszteni, majd javulás esetén ugyanolyan vagy csökkentett dózissal kell folytatni, vagy a súlyosságtól függően véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Intersticiális tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelezzék az ILD/pneumonitis tüneteit, amelyek közé tartozhat a légszomj, köhögés, ziháló légzés, mellkasi fájdalom vagy szorító érzés és véres köpet. A betegeket meg kell figyelni az ILD/pneumonitisre utaló új vagy súlyosbodó légúti tünetek tekintetében. Az AUGTYRO-kezelést azonnal fel kell függeszteni ILD/pneumonitisz gyanúja esetén, és véglegesen le kell állítani, ha az ILD/pneumonitis igazolódik (lásd 4.2 pont).

Csonttörések

A klinikai vizsgálatok során AUGTYRO-val kezelt felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél csonttörésekről számoltak be. Néhány törés esés vagy az adott területet ért egyéb trauma következtében következett be. Néhány betegnél tumor jelenlétére utaló radiológiai eltérésekről számoltak be. Mind a felnőtteknél, mind a gyermekeknél és serdülőknél a legtöbb törés alsóvégtágtörés volt (pl. szárcapocscsont, sípcsont vagy lábfej). A csonttörés jeleit vagy tüneteit (pl. fájdalom, mozgásszervi változások, deformitás) mutató betegeket azonnal ki kell vizsgálni.

Hepatotoxicitás

Gyógyszer okozta májtoxicitásról számoltak be AUGTYRO-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A májfunkciós vizsgálatok eredményeit, beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és bilirubin értékeit, klinikailag indokolt esetben monitorozni kell.

Májkárosodás

Az AUGTYRO-t nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az AUGTYRO nem alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a túlzott expozíció kialakulásának kockázata és a nemkívánatos események megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Az AUGTYRO magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák (lásd 5.3 pont).

Fogamzóképes nőknél az AUGTYRO-terápia megkezdése előtt orvosilag felügyelt terhességi vizsgálatot kell végezni. Fogamzóképes nőknek az AUGTYRO-kezelés alatt és az utolsó dózist követő 2 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Az AUGTYRO csökkentheti a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, beleértve az orális fogamzásgátlókat is (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnere van, óvszert kell használniuk az AUGTYRO-kezelés alatt és az utolsó dózist követő 4 hónapig (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Az AUGTYRO alkalmazására vonatkozóan a 12 éves és idősebb gyermekek és serdülők esetében hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

Gyógyszerkölcsonhatások

Az AUGTYRO és erős vagy közepesen erős CYP3A- vagy P-gp-gátló együttes alkalmazása növeli a repotrektinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont), ami növelheti a mellékhatások jelentkezésének kockázatát. Az AUGTYRO és erős vagy közepesen erős CYP3A- vagy P-gp-gátló együttes alkalmazása kerülendő.

Az AUGTYRO kezelés alatt a grépfrút és grépfrút tartalmú termékek fogyasztását kerülni kell.

Az AUGTYRO erős vagy közepesen erős CYP3A- vagy P-gp-induktorral való együttes alkalmazása csökkenti a repotrektinib koncentrációját (lásd 4.5 pont), ami csökkentheti az AUGTYRO hatásosságát, ezért kerülendő.

Segédanyagok

Az AUGTYRO kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az *in vitro* adatok alapján a repotrektinib a CYP3A4 és a P-gp szubsztrátja.

Egyéb gyógyszerek hatása a repotrektinibre

A CYP3A4-gátlók és a P-gp-gátlók hatása a repotrektinibre

Az itraconazol (erős CYP3A4- és P-gp-gátló) többszörös orális dózisának egyszeri 80 mg-os repotrektinib-dózissal történő egyidejű alkalmazása 5,9-szeresére növelte a repotrektinib AUC_{0-inf} értékét és 1,7-szeresére a C_{max} értékét. Az AUGTYRO erős vagy közepesen erős CYP3A4- vagy P-gp-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása (beleértve többek között a ritonavirt, szakvinavirt, ketokonazolt, itraconazolt, vorikonazolt, pozakonazolt, verapamilt, nifedipint, felodipint, fluvoxamint, grépfrútot vagy keserű narancsot) növeli a repotrektinib plazmakoncentrációját, ezért kerülendő (lásd 4.4 pont).

A CYP3A4- és a P-gp-induktorok hatása a repotrektinibre

A rifampicin (erős CYP3A4- és P-gp-induktor) többszörös orális dózisának egyszeri 160 mg repotrektinib dózissal történő egyidejű alkalmazása 92%-kal csökkentette a repotrektinib AUC_{0-inf} értékét és 79%-kal a C_{max} értékét. Az AUGTYRO és erős vagy közepesen erős CYP3A4- vagy P-gp-induktorok (beleértve többek között a karbamazepint, fenitoint, rifampicint, közönséges orbáncfűvet

[*Hypericum perforatum*], apalutamidot és ritonavirt) egyidejű alkalmazása csökkenti a repotrektinib plazmakoncentrációját, ezért kerülendő (lásd 4.4 pont).

A repotrektinib hatása más gyógyszerekre

A repotrektinib hatása a CYP3A4-szubsztrátokra

A repotrektinib közepesen erős CYP3A4-induktor. A napi egyszeri 160 mg repotrektinib midazolámmal történő egyidejű alkalmazása 14 napon keresztül, majd 7 napon át napi kétszeri adagolással 69%-kal csökkentette a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) egyszeri orális dózisának AUC_{0-inf} értékét és 48%-kal a C_{max} értékét. A CYP3A4-szubsztrátok (beleértve többek között a ciszapidot, ciklosporint, fentanilt, takrolimuszt, alfentanilt, szírolimuszt, everolimuszt, lovasztatint és szimvasztatint) és a repotrektinib egyidejű alkalmazása esetén a terápiás sikertelenségének kockázata miatt óvatosság javasolt.

A repotrektinib hatása a CYP2B6-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatok alapján a repotrektinib CYP2B6-induktor. Az AUGTYRO egyidejű alkalmazása CYP2B6 érzékeny szubsztrátjaival (beleértve többek között a bupropion, efavirenz) csökkentheti azok expozícióját.

A repotrektinib hatása a PXR által szabályozott enzimek szubsztrátjaira

In vitro vizsgálatok alapján a repotrektinib indukálhatja a pregnán X-receptor (PXR) által szabályozott enzimeket, beleértve a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és UGT enzimeket. Az *in vitro* adatok emellett arra utalnak, hogy a repotrektinib gátolja a CYP2C8, CYP2C9 és UGT1A1 működését. Az indukció és a gátlás *in vivo* nettó hatása, illetve annak klinikai jelentősége nem ismert. Egyidejű alkalmazás esetén a repotrektinib megváltoztathatja a CYP2C8-, CYP2C9- vagy CYP2C19-szubsztrátok (beleértve többek között a repaglinid, warfarin, tolbutamid vagy omeprazol) expozícióját.

A repotrektinib hatása más transzporter szubsztrátokra

In vitro adatok alapján a repotrektinib gátolja a P-gp-t, az emlőrák rezisztencia fehérjét (BCRP), a szerves aniontranszporter polipeptidet (OATP1B1), a multidrug- és toxin-extrúziós transzportert (MATE1) és a MATE2-K-t. Az AUGTYRO együttes alkalmazása P-gp (beleértve többek között a dabigatrán-etexilátot, digoxint, edoxabánt vagy fexofenadint), BCRP (beleértve többek között a metotrexátot, rozuvasztatint, szulfaszalazint), OATP1B1 (beleértve többek között a valzartánt, sztatinoikat), MATE1 vagy MATE2-K érzékeny szubsztrátjaival (beleértve többek között a metformint) növelheti az expozíciót. Ennek klinikai relevanciája nem ismert.

Szájon át alkalmazott fogamzásgátlók

A repotrektinib közepesen erős CYP3A4-induktor, amely olyan mértékben csökkentheti a progesztin vagy ösztrogén expozíciót, amely csökkentheti a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek javasolt barrier elvű módszer használata (lásd 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknél az AUGTYRO-terápia megkezdése előtt orvosilag felügyelt terhességi vizsgálatot kell végezni.

Fogamzóképes nőknek az AUGTYRO-kezelés alatt és az utolsó dózist követően legalább 2 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az AUGTYRO csökkentheti a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, beleértve a szájon át alkalmazott fogamzásgátlókat is.

Ha hormonális fogamzásgátlást alkalmaznak, a fogamzóképes nőknek azt kell javasolni, hogy kiegészítő barrier elvű fogamzásgátló módszert alkalmazzanak (lásd 4.5 pont).

Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnere van, óvszert kell használniuk a kezelés alatt és az AUGTYRO utolsó dózisát követő 4 hónapig.

Terhesség

Az AUGTYRO terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletes vizsgálatok és a hatásmechanizmusa alapján a repotrektinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák. Terhesség alatt az AUGTYRO nem alkalmazható, kivéve, ha a nő klinikai állapota miatt feltétlenül szükséges az AUGTYRO-kezelés. Fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a repotrektinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást az AUGTYRO-kezelés alatt és az utolsó dózist követő 10 napig fel kell függeszteni.

Termékenység

A repotrektinibbel termékenységi vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.3 pont). A repotrektinib hatása a férfi és női termékenységre nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AUGTYRO közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni az AUGTYRO esetleges központi idegrendszeri hatásaira és a látászavarokra, mivel ezek a hatások befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, ha központi idegrendszeri mellékhatások vagy látászavarok jelentkeznek náluk (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások felnőtteknél a szédülés (65%), a dysgeusia (57%), a székrekedés (39%), a paraesthesia (39%), az anaemia (38%) és a dyspnoe (31%) voltak. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a pneumonia (6,2%), a dyspnoe (3,5%), a pleurális folyadékgyülem (3,0%), a láz (1,2%), az izomgyengeség (1,1%), az anaemia (1,1%) és a pneumonitis (1,1%) voltak. A betegek 43%-ánál fordultak elő ≥ 3 . fokozatú mellékhatások, amelyek közül a leggyakoribbak az anaemia (8,8%), a dyspnoe (6,7%), a pneumonia (5,7%), a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése (3,4%), a testtömeg-növekedés (3,2%), az aszpartát-aminotranszferáz szintjének emelkedése (2,7%), a pleurális folyadékgyülem (2,3%) és a neutrofilszám csökkenése (2,1%) voltak. A mellékhatás miatti végleges abbahagyás 6,2%-ban fordult elő.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 3. és 4. táblázat azokat az AUGTYRO-val kezelt betegeknél jelentett mellékhatásokat foglalja össze, amelyek a TRIDENT-1 vizsgálatban felnőtteknél ($n = 565$), illetve a CARE vizsgálatban ($n = 38$) gyermekeknél és serdülőknél fordultak elő. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság sorrendjében kerülnek bemutatásra.

Eltérő meghatározás hiányában a mellékhatások gyakorisága a klinikai vizsgálatban 7,6 hónapos medián időtartamú AUGTYRO-kezelést kapó betegeknél megfigyelt összes mellékhatás gyakoriságán alapul. A fő klinikai vizsgálatra vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

3. táblázat: Az AUGTYRO-val kezelt felnőtt betegeknél előforduló mellékhatások

		% Minden fokozat	% ≥ 3. fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori	pneumonia	10,3	5,7
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia	38,1	8,8
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Gyakori	hyperuricaemia ^a	5,0	0,7
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	szédülés ^b	65,5	3,2
	ataxia ^c	29,0	0,5
	kognitív zavarok ^d	22,3	1,2
	paraesthesia ^e ,	39,1	0,7
	perifériás szenzoros neuropathia ^f	20,2	1,1
	alvászavarok ^g	17,3	0,2
	fejfájás	20,0	0,4
	dysgeusia ^h	56,5	0
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nagyon gyakori	látászavarok ⁱ	14,2	0,5
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	dyspnoe	31,3	6,7
	köhögés	18,9	0,2
Gyakori	pneumonitis ^j	3,2	0,9
	pleuralis folyadékgyülem	7,1	2,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hányinger	20,7	1,2
	hányás	14,5	1,1
	székrekedés	39,3	0,2
	hasmenés	15,0	0,9
Gyakori	hasi fájdalom	7,3	0,5
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	izomgyengeség	21,6	1,9
	végtagfájdalom	11,9	0,4
	arthralgia	15,2	0,4
	myalgia	12,2	0,5
	hátfájás	10,1	0,5
Gyakori	csonttörések ^k	3,5	0,5

		% Minden fokozat	% ≥ 3. fokozat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	láz	12,7	0,7
	fáradtság	24,8	1,2
	csökkent étvágy	11,3	0,4
	perifériás oedema	11,7	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben	17,5	3,4
	testtömeg-növekedés	14,7	3,2
	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz	22,1	1,9
	emelkedett emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz	20,9	2,7
Gyakori	csökkent lymphocytaszám	4,6	1,6
	csökkent fehérvérsejtszám	9,0	0,9
	csökkent neutrophilszám	8,0	2,1
	emelkedett gamma-glutamil-transzferáz	6,7	1,2
	emelkedett alkalikus foszfatáz szint a vérben	8,3	1,1
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Gyakori	esés	4,6	0,5

^a Hyperuricaemia (hyperuricaemia, emelkedett húgysavszint a vérben)

^b Szédülés (szédülés, vertigo, posturalis szédülés, terhelés hatására jelentkező szédülés, testhelyeztetéssel összefüggő vertigo)

^c Ataxia (ataxia, járászavar, egyensúlyzavar, cerebellaris ataxia, koordinációs zavar, nystagmus)

^d Kognitív zavarok (memóriazavar, figyelemzavar, kognitív zavar, zavart tudatállapot, delírium, amnézia, figyelemhiányos hiperaktív zavar, aphasia, megváltozott tudatállapot, csökkent tudatszint, bradyphrenia, téveszme, dysgraphia, hallucináció, értelmi fogyatékos, mentális zavar, mentális állapotváltozás, neurológiai dekompenzáció)

^e Paraesthesia (paraesthesia, hypoaesthesia, dysaesthesia, égő érzés, anaesthesia, formicatio)

^f Perifériás szenzoros neuropathia (neuralgia, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, polyneuropathia)

^g Alvászavarok (somnia, insomnia, hypersomnia, alvási apnoe szindróma, alvászavar, rendellenes álmok, narcolepsia, obstruktív alvási apnoe szindróma, horkolás)

^h Dysgeusia (dysgeusia, ízlelési zavar, ageusia, érzékszervi zavar, allodynia, hypogeusia, érzékkiesés)

ⁱ Látászavarok (homályos látás, látáskárosodás, szemszárazság, photophobia, látótérkiesés, conjunctivitis, diplopia, szemfájdalom, periorbitalis oedema, asthenopia, szürkehályog, szem haematoma, fényérzékenységi reakció, csökkent látásélesség, üvegtesti homályok (*floaters*), blepharospasmus, nuclearis szürkehályog, színvak, szemfertőzés, szem oedema, szemduzzanat, szemhéj rendellenesség, szemhéjsérülés, szemhéjviszketés, glaucoma, iridocyclitis, myopia, farkasvak, herpes zoster ophthalmicus, orbitalis oedema).

^j Pneumonitis (pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség)

^k Csonttörések (lábfejtörés, bordatörés, patológiás törés, acetabulum-törés, bokatörés, combcsonttörés, szarkapocscsonttörés, gerinc kompressziós törése, szegycsonttörés, felsővégtagtörés).

4. táblázat: A CARE vizsgálatban AUGTYRO-val kezelt 18. életévüket betöltött és annál fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél előforduló mellékhatások*

		% Minden fokozat	% ≥ 3. fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Gyakori	pneumonia	5,3	2,6
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia	50,0	15,8

		% Minden fokozat	% ≥ 3. fokozat
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	fokozott étvágy	13,2	0
	hyperkalaemia	10,5	0
	hyperuricaemia ^a	15,8	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	szédülés	21,1	0
	ataxia ^b	15,8	0
	kognitív zavarok ^c	10,5	0
	paraesthesia	13,2	0
	alvászavarok ^d	18,4	2,6
	fejfájás	31,6	0
	dysgeusia ^c	26,3	0
Gyakori	perifériás szenzoros neuropathia ^f	5,3	0
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nagyon gyakori	látászavarok ^g	10,5	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	dyspnoe	15,8	2,6
	köhögés	26,3	0
Gyakori	pleuralis folyadékgyülem	5,3	2,6
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hányinger	28,9	0
	hányás	21,1	0
	székrekedés	39,5	2,6
	hasmenés	18,4	5,3
	hasi fájdalom	15,8	2,6
Gyakori	oralis paraesthesia	7,9	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	csonttörések ^h	18,4	5,3
	arthralgia	10,5	0
Gyakori	myalgia	7,9	0
	izomgyengeség	7,9	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	láz	26,3	0
	fáradtság	36,8	2,6
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	emelkedett kreatin-foszfokináz szint a vérben	15,8	0
	testtömeg-növekedés	26,3	15,8
	csökkent lymphocytaszám	18,4	0
	csökkent fehérvérsejtszám	23,7	0
	csökkent neutrophilszám	21,1	2,6
	emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz	23,7	2,6
	emelkedett alkalikus foszfatáz szint a vérben	13,2	0
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Gyakori	elesés	7,9	0

^a Hyperuricaemia (hyperuricaemia, emelkedett húgysavszint a vérben)

^b Ataxia (járászavar, ataxia)

^c Kognitív zavarok (aphasia, zavart tudatállapot, memóriazavar, figyelemhiányos hiperaktivitási zavar, beszűkült tudatállapot)

- ^d Alvászavarok (somnolentia, insomnia, obstruktív alvási apnoe szindróma)
^e Dysgeusia (dysgeusia, allodynia)
^f Perifériás szenzoros neuropathia (perifériás szenzoros neuropathia, perifériás motoros neuropathia)
^g Látászavarok (homályos látás, szemfájdalom, homonim hemianopia, photophobia, látáscsökkenés)
^h Csonttörések (bokatörés, lábfejtörés, terheléses törés, fibula törés, törés, tibia törés)
 * A gyakoriságok két felnőtt beteg adatait foglalják magukban

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szédülés

A TRIDENT-1 vizsgálatban legalább egy dózis AUGTYRO-t kapó 565 felnőtt beteg közül a betegek 65,5%-ánál (370/565) jelentettek szédülést (beleértve: szédülés, vertigo, posturalis szédülés, terhelés hatására jelentkező szédülés és testhelyeztetéssel összefüggő vertigo); 3. fokozatú szédülést a betegek 3,2%-ánál (18/565) jelentettek.

A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 7 nap volt (tartomány: 1 nap-2,1 év). A mellékhatás 187 betegnél (50,5%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 40,0 hét volt (tartomány: 0,1-323,6+ hét). Szédülés miatt a betegek 11,5%-ánál (65/565) volt szükség a dózis csökkentésére, és 10,3%-ánál (58/565) volt szükség az AUGTYRO alkalmazásának megszakítására.

Ataxia

Ataxiát (beleértve: ataxia, járászavar, egyensúlyzavar, cerebellaris ataxia, koordinációs zavar) a betegek 29,0%-ánál (164/565) jelentettek; 3. fokozatú ataxiát a betegek 0,5%-ánál (3/565) jelentettek. A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 17 nap volt (tartomány: 1 nap-3,1 év). A mellékhatás 85 betegnél (51,8%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 28,4 hét volt (tartomány: 0,4+-257,6+ hét). Ataxia miatt a betegek 7,6%-ánál (43/565) volt szükség a dózis csökkentésére, 5,0%-nál (28/565) volt szükség a kezelés megszakítására, és 0,2%-nál (1/565) volt szükség az AUGTYRO abbahagyására.

Kognitív zavarok

Kognitív zavarokat a betegek 22,3%-ánál (126/565) jelentettek. A kognitív zavarok közé tartozott a memóriazavar (12,2%), figyelemzavar (10,3%), kognitív zavar (6,2%), zavart tudatállapot (2,1%), delírium (1,2%), amnézia (0,9%), figyelemhiányos hiperaktív zavar (0,7%), aphasia (0,7%), csökkent tudatszint (0,5%), megváltozott tudatállapot (0,4%), neurológiai dekompenzáció (0,4%), bradyphrenia (0,2%), téveszme (0,2%), dysgraphia (0,2%), hallucinációk (0,2%), értelmi fogyatékoság (0,2%), mentális zavar (0,2%) és mentális állapotváltozás (0,2%); 3. fokozatú kognitív zavarokat a betegek 1,2%-ánál (7/565) jelentettek. A kognitív zavarok jelentkezéséig eltelt medián időtartam 37 nap volt (tartomány: 1 nap-2,1 év). A mellékhatás 56 betegnél (44,4%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 69,3 hét volt (tartomány: 0,1-235,7+ hét). Kognitív mellékhatások miatt a betegek 1,9%-ánál (11/565) volt szükség a dózis csökkentésére, 1,6%-ánál (9/565) volt szükség a kezelés megszakítására, és a betegek 0,9%-a (5/565) hagyta abba az AUGTYRO-kezelést.

A jelentett központi idegrendszeri mellékhatások előfordulása hasonló volt a központi idegrendszeri metasztázisokkal rendelkező és a központi idegrendszeri metasztázisokkal nem rendelkező betegeknél.

Csonttörések

A betegek 3,5%-ánál (20/565) jelentettek csonttörést (beleértve: lábfejtörés, bordatörés, patológiás törés, acetabulum-törés, bokatörés, combcsonttörés, szárcapocscsonttörés, gerinc kompressziós törése, szegycsonttörés, felsővégtagtörés); a betegek 0,4%-ánál (2/565) jelentettek 3. fokozatú csonttörést. A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 5,6 hónap volt (tartomány: 10 nap-2,5 év). A mellékhatás 10 betegnél (50,0%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 40 hét volt (tartomány: 0,1-220,9+ hét). Csonttörés miatt a betegek 0,7%-ánál (4/565) volt szükség a kezelés megszakítására. Az AUGTYRO-kezelés leállítására a betegek 0,2%-ánál (1/565) volt szükség.

A gyermekek és serdülők 18,4%-ánál (7/38) jelentettek csonttörést (beleértve: a bokatörést, lábfejtörést, törést, terheléses törést, sípcsonttörést és szárcapocscsonttörést); a gyermekek és serdülők 5,3%-ánál (2/38) jelentettek 3. fokozatú csonttörést. A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 4,2 hónap volt (tartomány: 25 nap-16,9 hónap). A gyógyulás 57,1%-ban (4/7) következett

be, a gyógyulásig eltelt idő 10 nap-6,7 hónap volt. Csonttörés miatt a betegek 10,5%-ánál (4/38) volt szükség a kezelés megszakítására. Az AUGTYRO-kezelés abbahagyására a gyermekek és serdülők 2,6%-ánál (1/38) volt szükség.

ILD/pneumonitis

Az AUGTYRO-val kezelt 565 beteg közül a betegek 3,2%-ánál (18/565) jelentettek ILD-t/pneumonitist; 3. fokozatú ILD-t/pneumonitist a betegek 0,9%-ánál (5/565) jelentettek. A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány 18 nap-11,7 hónap). A mellékhatás 12 betegnél (66,7%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,4 hét volt (tartomány: 0,6-67,7 hét). Pneumonitis/ILD miatt a betegek 1,4%-ánál (8/565) volt szükség a kezelés megszakítására, 0,5%-ánál (3/565) volt szükség a dózis csökkentésére, és a betegek 0,9%-a (5/565) hagyta abba véglegesen az AUGTYRO alkalmazását.

Dyspnoe

Az AUGTYRO-val kezelt 565 beteg közül a betegek 31,3%-ánál (177/565) fordult elő dyspnoe, 5,1%-nál (29/565) 3. fokozatú dyspnoe. A dyspnoe jelentkezéséig eltelt medián időtartam 43 nap volt (tartomány: 1 nap-2,1 év). A mellékhatás 75 betegnél (42,4%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 35,6 hét volt (tartomány: 0,1-269,1+ hét). Dyspnoe miatt a betegek 1,6%-ánál (9/565) volt szükség a dózis csökkentésére, 6,5%-ánál (37/565) volt szükség a kezelés megszakítására, és 1,1%-nál (6/565) kellett abbahagyni az AUGTYRO-kezelést.

Hepatotoxicitás

Az AUGTYRO-val kezelt 565 beteg közül 22,1%-nál jelentettek (125/565) emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintet, 20,9%-ban (118/565) emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintet, ebből 3. fokozatú emelkedett GPT 1,8%-ban (10/565) és emelkedett GOT 2,5%-ban (14/565) fordult elő. A mellékhatás jelentkezéséig eltelt medián időtartam 19 nap volt (tartomány: 1 nap-2,9 év). A mellékhatás 120 betegnél (78,9%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5 hét volt (tartomány: 0,7+-92,0+ hét). A betegek 3%-ánál (17/565) volt szükség a kezelés megszakítására, a betegek 1,2%-ánál (7/565) volt szükség a dózis csökkentésére.

Látászavar

Az AUGTYRO-t kapó 565 beteg közül a betegek 14,2%-ánál (80/565) fordult elő látásváltozás, beleértve a 3. fokozatú látászavart 0,5%-nál (3/565). A látászavarok közé tartozott a homályos látás (4,1%), látáskárosodás (2,3%), szemszárazság (1,6%). A mellékhatás 34 betegnél (42,5%) rendeződött, a megszűnésig eltelt időtartam tartománya 0,1-226,9+ hét volt. Látászavarok miatt a betegek 1,2%-ánál (7/565) volt szükség a kezelés megszakítására, 0,2%-ánál (1/565) volt szükség a dózis csökkentésére, és a betegek 0,2%-a (1/565) hagyta abba véglegesen az AUGTYRO alkalmazását.

Izomgyengeség

Az AUGTYRO izomgyengeséget okozhat kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedéssel vagy anélkül. Az AUGTYRO-val kezelt 565 beteg közül a betegek 21,6%-ánál (122/565) fordult elő izomgyengeség, 3. fokozatú izomgyengeség 1,9%-nál (11/565). Az izomgyengeség jelentkezéséig eltelt medián időtartam 39 nap volt (tartomány: 1 nap-3,4 év). A mellékhatás 49 betegnél (40,2%) rendeződött, a megszűnésig eltelt medián időtartam 86,6 hét volt (tartomány: 0,3-236,6+ hét). Izomgyengeség miatt a betegek 5,5%-ánál (31/565) volt szükség a kezelés megszakítására, 4,8%-nál (27/565) volt szükség a dózis csökkentésére, és a betegek 0,9%-a (5/565) hagyta abba véglegesen az AUGTYRO alkalmazását.

Gyermekek és serdülők

Az AUGTYRO biztonságosságát *ALK*, *ROS1* vagy *NTRK1-3*-génfüziót hordozó előrehaladott vagy áttétes daganatban szenvedő 38 gyermek és serdülő (köztük 22 < 12 éves gyermek, 14, 12 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermek vagy serdülő és 2 ≥ 18 éves serdülő) részvételével végzett, I/II. fázisú, nyílt, egykaros, multicentrikus, több kohorszós vizsgálatban (CARE vizsgálat) értékelték. A 12 és betöltött 18. életév közötti életkorú 14 beteg közül 7 beteg *NTRK*-pozitív volt.

A gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások gyakorisága és súlyossága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez, a csonttörések kivételével, amelyeknél nagyobb gyakoriságot figyeltek meg gyermekeknél és serdülőknél (18,4%), mint felnőtteknél (3,5%). A felnőttek és a gyermekek és serdülők körében jelentett mellékhatások spektrumában nem volt különbség, új vagy váratlan mellékhatást nem észleltek. A felnőtt populációban jelentett események gyermekeknél és serdülőknél is megfigyelhetők. A leggyakoribb mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél a székrekedés, a fáradtság és a fejfájás voltak. A leggyakoribb ≥ 3 . fokozatú mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg-növekedés, a hasmenés és a csonttörések voltak.

Idősek

Az AUGTYRO-t kapó 565 beteg 25%-a 65 éves vagy idősebb, 6%-a pedig 75 éves vagy idősebb volt. A mellékhatások gyakorisága általában hasonló volt a < 65 éves és a ≥ 65 éves betegek esetében. A súlyos mellékhatások gyakorisága magasabb volt a 65-75 éves (48%) és a 75 évnél idősebb (63%) betegekénél, mint a 18-65 éves betegekénél (37%). A ≥ 65 éves betegekénél a leggyakoribb súlyos mellékhatások a pneumonia, a dyspnoe és a pleuralis folyadékgyülem voltak. Az AUGTYRO-val kezelt 65-75 éves (16%) és ≥ 75 éves (23%) betegekénél magasabb volt a kezelés megszakításának aránya, mint a 18-65 éves betegekénél (9%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az AUGTYRO túlادagolásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. A túlادagolás tünetei nem ismertek. Túlادagolás esetén az orvosoknak általános támogató intézkedéseket kell bevezetniük és tüneti kezelést kell alkalmazniuk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01EX28

Hatásmechanizmus

A repotrektinib a *ROS1* proto-onkogén tirozin-protein-kináz és a TRKA, TRKB, TRKC tropomiozin-receptor tirozin kinázok (TRK) és az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) gátlója, az IC₅₀ értékek: 0,05-1,04 nM.

A *ROS1* vagy TRK doméneket tartalmazó fúziós fehérjék –, amelyek a downstream jelátviteli útvonalak túlzott aktiválása által korlátlan sejtproliferációhoz vezethetnek – daganatkeltő potenciállal rendelkeznek. A repotrectinib *in vitro* és *in vivo* gátolta a *ROS1*, TRKA, TRKB, TRKC fúziós onkogéneket és a megfelelő mutációkat (*ROS1*^{G2032R}, *ROS1*^{D2033N}, TRKA^{G595R}, TRKB^{G639R}, TRKC^{G623R}) expresszáló sejtvonalakat. A repotrektinib az ATP-kötő zseb határán belül kötődik, és megakadályozza a solvent front és a gatekeeper-mutációk által okozott sztérikus interferenciát.

Szív-elektrofiziológia

A TRIDENT-1 II. fázisú vizsgálatban részt vevő, az AUGTYRO-t (ismeretlen tápláltsági állapot mellett), az ajánlott dózisban kapó 334 beteg EKG-adatainak elemzése azt mutatta, hogy a

kiinduláshoz viszonyított átlagos QTcF-változás (Δ QTcF) 90%-os konfidenciaintervallumának (CI) felső határa néhány becsült időpontban meghaladta a 10 milliszekundumot (ms), de < 20 ms maradt.

A TRIDENT-1 vizsgálatba nem vontak be olyan betegeket, akiknél fokozott volt a QTc-intervallum-megnyúlás kockázata.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A repotrektinib hatásosságát *ROS1* vagy *NTRK1-3* átrendeződést hordozó szolid daganatos felnőtt betegeknél értékelték egy I/II. fázisú, multicentrikus, egykaros, nyílt, több kohorszos klinikai vizsgálatban (TRIDENT-1). A betegek különböző dózisban és ütemezésben kaptak repotrektinibet (156 [91%] beteg a kezelés első 14 napján naponta egyszer 160 mg repotrektinibet kapott szájon át, majd a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig naponta kétszer 160 mg-ot).

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes terápiás válaszarány (*overall response rate*, ORR) volt a vak, független, központi értékelés (*blinded independent central review*, BICR) alapján, a RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, a szolid tumorok válaszerőteljesítési kritériumai) szerint. A másodlagos végpontok a válasz időtartama (*duration of response*, DOR), a RECIST v1.1 szerint a BICR által megállapított progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) és a teljes túlélés (*overall survival*, OS) voltak. A módosított RECIST v1.1 szerinti intrakraniális választ a BICR értékelte. A daganat képalkotó vizsgálattal történő értékelésére legalább 8 hetente került sor.

ROS1-pozitív NSCLC

A repotrektinib hatásosságát a TRIDENT-1 I/II. fázisú vizsgálatból összevont, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek egy alcsoportjában értékelték. A betegeknek ECOG ≤ 1 teljesítménystátusszal és RECIST v1.1 szerinti mérhető betegséggel, valamint az első dózistól számított ≥ 8 hónapos követési idővel kellett rendelkezniük. A *ROS1* fúziók daganatmintákban történő azonosítását a helyi laboratóriumokban prospektív módon, újgenerációs szekvenálás (NGS), polimeráz láncreakció (PCR) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) segítségével határozták meg. Minden helyben végzett FISH-vizsgálattal azonosított *ROS1*-pozitív tumor esetében központi laboratóriumi megerősítésre volt szükség egy analitikailag validált NGS-tesztel. A *ROS1* fúziókat a betegek 57%-ánál NGS-tesztel, 22%-ánál FISH-vizsgálattal és 21%-ánál PCR-rel azonosították. A kiinduláskor minden betegnél megvizsgálták a központi idegrendszeri elváltozásokat.

A korábban *ROS1*-gátló kezelésben nem részesült 121 beteg között a medián életkor 57 év volt (tartomány: 28-93), 23%-uk 65 éves vagy idősebb, illetve 5%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A betegek többsége nő (56%), ázsiai (60%) vagy fehér (30%) volt, és soha nem dohányzott (63%). A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (38%) vagy 1 (62%) volt. A kiinduláskor a betegek 92%-ának volt áttétes betegsége, a betegek 25%-ának volt központi idegrendszeri metasztázisa a BICR szerint; a betegek 97%-ának adenokarcinómája volt; a betegek 26%-a kapott korábban platina alapú kemoterápiát lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség miatt.

Azon 107 beteg között, akik egy korábbi *ROS1* TKI kezelésben részesültek (krizotinib 77%, entrectinib 21% és ceritinib 3%), és nem részesültek korábban platina alapú kemoterápiában, a medián életkor 57 év volt (tartomány: 33-81), 29%-uk 65 éves vagy idősebb, illetve 8%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A betegek többsége nő volt (74%), ázsiai (42%) vagy fehér (49%), soha nem dohányzott (68%), a kiindulási ECOG-teljesítménystatuszuk 0 (34%) és 1 volt (66%). A kiinduláskor a betegek 98%-ának volt áttétes betegsége, 40%-uknak központi idegrendszeri metasztázisai voltak a BICR szerint, és 96%-uknak volt adenokarcinómája.

A hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Hatásossági eredmények *ROS1*-pozitív NSCLC betegeknél a BICR értékelése szerint

Hatásossági paraméterek	<i>ROS1</i> inhibitor kezelésben nem részesült betegek (N = 121)	<i>ROS1</i> inhibitorral korábban már kezelt betegek (N = 107)
Megerősített teljes terápiás válaszarány, % (95%-os CI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Teljes válaszarány N (%)	15 (12)	8 (8)
Részleges válaszarány N (%)	78 (65)	44 (41)
A válasz medián időtartama (mDOR), hónap (95%-os CI)	33,6 (25,5, NE)	14,8 (7,6, NE)
Tartomány (hónap)	1,4+ – 49,7+	1,8+ – 31,4
12 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	77 (68; 86)	53 (38; 68)
18 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	70 (60; 80)	44 (27; 61)
24 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	64 (52; 75)	38 (19; 56)

A DOR mérföldkő K-M becslések alapján.

Minimális utánkövetési idő 7 hónap.

+a folyamatban lévő választ jelzi.

NE: nem becsült (Not Estimated)

A válaszig eltelt medián időtartam 1,84 hónap (tartomány: 1,5-7,4) volt a TKI kezelésben korábban nem részesült betegeknél és 1,84 hónap (tartomány: 1,6-22,1) a korábban TKI-t kapott betegeknél.

A 121 TKI-kezelésben korábban nem részesült beteg közül 14 betegnél volt jelen a kiinduláskor mérhető központi idegrendszeri metasztázis a BICR értékelése szerint (4 betegnél történt központi idegrendszeri beavatkozás a vizsgálati kezelés első dózisát követő 60 napon belül), és 12 betegnél figyeltek meg intrakraniális választ (3 CR és 9 PR), ami 86%-os intracranialis ORR-t jelent (95%-os CI: 57; 98). A korábban TKI kezelésben részesült, de, platina alapú kemoterápiában nem részesült 107 beteg közül 23 betegnél volt jelen a kiinduláskor mérhető központi idegrendszeri metasztázis a BICR értékelése szerint (7 betegnél történt központi idegrendszeri beavatkozás a vizsgálati kezelés első dózisát követő 60 napon belül), és 10 betegnél (2 CR és 8 PR) figyeltek meg intrakraniális választ, ami 44%-os intracranialis ORR-t jelent (95%-os CI: 23; 66).

A 35, korábban TKI-kezelésben részesült *ROS1*-pozitív betegnél, akiknél solvent front mutáció volt jelen, az ORR 51,4%-os volt (95%-os CI: 34,0; 68,6).

NTRK-génfúzió-pozitív szolid tumorok

A repotrektnib hatásosságát az I/II. fázisból összevont, lokálisan előrehaladott (műtétre, sugárkezelésre vagy multimodális terápiára nem alkalmas) vagy metasztatikus *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorokban szenvedő betegek populációjában értékelték. A betegeknek ECOG ≤ 1 teljesítménystátusszal és RECIST v1.1 szerinti mérhető betegséggel, valamint az első dózistól számított ≥ 8 hónapos követési idővel kellett rendelkezniük. Az *NTRK*-génfúziók tumormintákban történő azonosítását prospektív módon a helyi laboratóriumokban végezték el NGS-, PCR- vagy FISH-vizsgálatok segítségével. Minden helyben végzett FISH-vizsgálattal azonosított *NTRK* 1-3-génfúzió pozitív tumor esetében központi laboratóriumi megerősítésre volt szükség egy analitikailag validált NGS-tesztel. Az *NTRK*-fúziókat a betegek 96%-ánál NGS-tesztel, 2,5%-ánál FISH-vizsgálattal és 1,7%-ánál PCR-rel azonosították. A kiinduláskor minden betegnél megvizsgálták a központi idegrendszeri elváltozásokat.

Az I/II. fázisban részt vevő 51, korábban TKI-kezelésben nem részesült beteg között a medián életkor 61 év volt (tartomány: 25-84), 41%-uk 65 éves vagy idősebb, illetve 12%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A betegek többsége nő (53%); ázsiai (51%) vagy fehér (25%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (45%) vagy 1 (55%) volt. A kiinduláskor a betegek 96%-ának volt metasztatikus betegsége, és 20%-uknál volt jelen a BICR értékelése szerint központi idegrendszeri metasztázis.

A leggyakoribb daganatok az NSCLC 53%, a pajzsmirigy 12%, a nyálmirigy 10% és a lágyszöveti daganatok 6% voltak.

Az I/II. fázisban 69, korábban TKI-kezelésben részesült beteg közül a betegek 17%-a kapott 2 korábbi TKI-terápiát, a betegek 52%-a larotrekintibet és 46%-a entrektinibet, a medián életkor 56 év volt (tartomány: 18-81); 36%-uk 65 éves vagy idősebb, illetve 7%-uk 75 éves vagy idősebb volt. A betegek demográfiai adatai: nő (48%); ázsiai (30%) vagy fehér (58%). A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (39%) vagy 1 (61%) volt. A kiinduláskor a betegek 91%-ának volt metasztatikus betegsége, és a BICR értékelése szerint 23%-uknál volt jelen központi idegrendszeri metasztázis. A leggyakoribb daganatok az NSCLC 25%, a nyálmirigyrák 17%, a lágyszarkóma 15% és a pajzsmirigyrák 10% voltak.

Az ORR-t és a DOR-t a BICR értékelte a RECIST v1.1 szerint. A módosított RECIST v1.1 szerinti intrakraniális választ a BICR értékelte. A daganat képalkotó vizsgálattal történő értékelésére legalább 8 hetente került sor. Az elsődleges hatásossági populációba 51 TKI-gátló kezelésben nem részesült beteg és 69 olyan beteg tartozott, akik korábban már kaptak egy TKI-gátlót. A legalább 8 hónapos utánpótlási idővel kapott hatásossági eredményeket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat: Teljes hatásosság a BICR értékelése szerint *NTRK*-génfüzió-pozitív tumorban szenvedő felnőtteknél

Hatásossági paraméterek	TKI-kezelésben korábban nem részesült betegek (n = 51)	TKI-val korábban már kezelt betegek (n = 69)
Megerősített teljes terápiás válaszarány, % (95%-os CI)	59 (44; 72)	48 (36; 60)
Teljes válasz N (%)	8 (16)	2 (3)
Részleges válasz N (%)	22 (43)	31 (45)
A válasz medián időtartama, hónap (95%-os CI)	NE (NE; NE)	9,8 (7,36; 12,98)
Tartomány (hónap)	0,0+; 43,9+	1,8; 26,5+
6 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	92,9 (83,3; 100,0)	72,7 (57,5; 87,9)
9 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	89,1 (77,5; 100,0)	62,8 (46,0; 79,6)
12 hónapos tartós válasz % (95%-os CI)	89,1 (77,5; 100,0)	41,6 (23,8; 59,3)

A 95%-os CI-értékek a Kaplan-Meier-módszeren alapulnak, a Greenwood-féle varianciabecslés alkalmazásával.

DOR-pontok K-M becslések alapján

Minimális utánpótlási idő 8 hónap

+a folyamatban lévő választ jelzi

NE: nem becsült (Not Estimated)

A válaszig eltelt medián idő 1,8 hónap (tartomány: 1,6-7,3) volt a TKI-t nem kapott betegeknél és 1,9 hónap (tartomány: 1,7-3,7) a korábban TKI-t kapott betegeknél.

A 30, korábban *NTRK*, TKI-kezelésben részesült, a kiinduláskor solvent front mutációval rendelkező betegnél az ORR 53% (95%-os CI: 34,3; 71,7).

Az *NTRK*-génfüzió-pozitív szolid tumorban szenvedő felnőtt betegek ORR és DOR értékét daganattípusonként az alábbi, 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: Hatásossági eredmények TKI-kezelésben korábban nem részesült *NTRK*-génfüzió-pozitív szolid tumorok esetében

Daganat típusa	Betegek (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95%-os CI	Tartomány (hónap)
NSCLC	27	17 (63,0)	42,4; 80,6	0,0+; 31,3+
Pajzsmirigyrák	6	6 (100,0)	54,1; 100,0	4,7; 43,9+
Nyálmirigyrák	5	4 (80,0)	28,4; 99,5	12,9+; 31,4+
Sarcoma, lágyszarkóma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,7+
Egyéb*	3	SD, SD, SD	NA	NA

Daganat típusa	Betegek (N = 51)	ORR		DOR
		n (%)	95%-os CI	Tartomány (hónap)
Colorectalis carcinoma	2	CR, SD	NA	7,5+
Emlőrák	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastoma	1	SD	NA	NA
Cholangiocarcinoma	1	PD	NA	NA
Perifériás ideghüvely tumor	1	PR	NA	23,0+

* Beleértve a nyelőcsőrákot, a prosztatarákot és a fej- és nyakrákot.

PD: progresszív betegség; PR: részleges válasz; SD: stabil betegség; NA: nem alkalmazható

+a folyamatban lévő választ jelzi

8. táblázat: Hatásossági eredmények korábban TKI-kezelésben részesült *NTRK*-génfúzió-pozitív szolid tumorok esetében

Daganat típusa	Betegek (N = 69)	ORR		DOR
		n (%)	95%-os CI	Tartomány (hónap)
NSCLC	17	9 (52,9)	27,8; 77,0	1,9; 23,0+
Nyálmirigyrák	12	9 (75,0)	42,8; 94,5	3,7+; 26,5+
Sarcoma, lágyrész	10	1 (10,0)	0,3; 44,5	5,6
Pajzsmirigyrák	7	2 (28,6)	3,7; 71,0	2,0; 9,6
Egyéb*	5	2 (40,0)	5,3; 85,3	11,0+; 14,8+
Colorectalis carcinoma	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	9,2; 17,5
Glioblastoma	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	23,5
Neuroendokrin daganat	3	3 (100,0)	29,2; 100,0	5,5; 9,1
Hasnyálmirigyrák	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiocarcinoma	2	PR, PD	NA	1,8
Perifériás ideghüvely tumor	2	PR, PR	NA	5,5; 11,1
Emlőrák	1	PR	NA	15,6+

* Beleértve az epehólyagrákot, a méhnyakrákot, a gastrointestinalis stromalis tumort, a mucoepidermoid és ismeretlen primer daganatot

PD: progresszív betegség; PR: részleges válasz; SD: stabil betegség; NA: nem alkalmazható

+a folyamatban lévő választ jelzi

Az *NTRK*-génfúzió-pozitív daganatok ritkasága miatt a betegeket több daganattípusban vizsgálták, egyes daganattípusokban korlátozott számú beteggel, ami bizonytalanságot okoz az ORR daganattípusonkénti becslésében. A teljes populációban mért ORR nem feltétlenül tükrözi az adott daganattípusban várható választ.

Az AUGTYRO-t az I/II. fázisú, nyílt, egykaros, multicentrikus, több kohorszos CARE vizsgálatban értékelték olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus daganata *NTRK*-változást hordozott. A hatásosságot olyan betegeknél értékelték, akik szájon át alkalmazott AUGTYRO-t kaptak, vagy napi egyszeri 160 mg dózisban, vagy napi egyszeri 160 mg-ot 14 napon át, majd napi kétszer 160 mg-ot vagy felnőtteknek megfelelő dózist, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

A betegeknél legalább 50-es Lansky- (< 16 év) vagy Karnofsky-pontszámmal (≥ 16 év) és a RECIST v1.1 vagy a Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO) (neuroonkológiai válaszeértékelési kritériumok) szerinti mérhető betegséggel kellett rendelkezniük. Az elsődleges központi idegrendszeri tumorról vagy központi idegrendszeri metasztázisokkal rendelkező betegeknél neurológiailag stabilnak kellett lenniük, és a beválasztás előtt legalább 14 napig stabil vagy csökkenő dózisú szteroid kezelést kellett kapniuk.

Az *NTRK1-3*-génfüziók tumormintákban történő azonosítását prospektív módon a helyi laboratóriumokban végezték el NGS-, PCR- vagy FISH-vizsgálatok segítségével. Minden helyben végzett FISH-vizsgálattal azonosított *NTRK*-génfüzió pozitív tumor esetében retrospektív központi laboratóriumi megerősítése szükséges egy analitikailag validált NGS-teszttel.

Az elsődleges hatásossági végpont a BICR értékelése alapján RECIST v1.1 vagy a RANO szerint megállapított ORR, a másodlagos hatásossági végpontok pedig RECIST v1.1 vagy a RANO szerinti, a BICR értékelése alapján megállapított DOR és PFS és az OS voltak. A daganat képalkotó vizsgálattal történő értékelésére legalább 8 hetente került sor.

Tizenhárom *NTRK*-pozitív gyermek és serdülő (életkortartomány: 1-15 éves kor; 5 fő volt 12 és betöltött 18. életév közötti életkorú), rendelkezett a kiinduláskor a BICR értékelése szerint mérhető betegséggel, és a kiindulást követően legalább egy értékelés történt náluk a CARE vizsgálatban. Közülük 5 nem részesült korábban *NTRK* TKI-kezelésben (3 központi idegrendszeri tumor és 2 szolid tumor), és 8 részesült korábban *NTRK* TKI-kezelésben (3 központi idegrendszeri tumor és 5 szolid tumor).

Az 5 TKI-kezelésben nem részesült beteg közül 1 teljes választ és 2 részleges választ figyeltek meg. A 8, korábban TKI-kezelésben részesült beteg közül 2 részleges választ figyeltek meg.

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az AUGTYRO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az *NTRK*-génfüzió-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes szolid tumorok kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A repotrektinib farmakokinetikai (PK) paramétereit *NTRK*-génfüzió-pozitív szolid tumorokban, *ROS1*-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél és egészséges személyeknél határozták meg. A repotrektinib maximális koncentrációjának (C_{max}) és a görbe alatti terület (AUC_{0-inf}) növekedése a végtelenig tartó idő függvényében megközelítőleg dózisarányos (de nem lineáris) volt, becsült meredeksége 0,78, illetve 0,70 volt a 40 mg és 240 mg közötti egyszeri dózistartományban. Az egyensúlyi PK a CYP3A4 autoindukciója miatt időfüggő volt. A napi kétszer 160 mg-os adagolási séma esetén az egyensúlyi $C_{átl}$ hasonló a napi egyszeri 160 mg adagolást követően mért átlagos koncentrációhoz ($C_{átl}$).

A repotrektinib becsült egyensúlyi mértani átlag (CV%) C_{max} értéke 572 ng/ml (38,3%), C_{min} értéke 158 ng/ml (57,7%) és $C_{átl}$ ($AUC_{0-12 h}$ osztva az adagolási intervallummal) értéke 347 ng/ml (42,3%) naponta kétszer 160 mg adagolás esetén.

Felszívódás

Az orálisan alkalmazott, egyszeri, 40 mg és 240 mg közötti, emelkedő dózisú repotrektinib gyors felszívódást mutatott; éhgyomri körülmények között a C_{max} körülbelül 2-3 órával a dózis bevétele után alakult ki. A repotrektinib abszolút biohasznosulásának mértani átlaga (CV%) 45,7% (19,6%).

A magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezés (916 kalória, 56% zsír) 56%-kal növelte a repotrektinib AUC_{0-inf} értékét és 149%-kal a C_{max} értéket, egyszeri 160 mg-os orális dózist követően.

(40 mg-os kapszulában alkalmazva). Egy másik vizsgálatban a magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezés 42%-kal növelte az AUC_{0-inf} értéket és 110%-kal a C_{max} értéket egyszeri, 160 mg-os orális dózist követően (160 mg-os kapszulában alkalmazva). Hasonló növekedést (AUC_{0-inf} 36%-kal és C_{max} 124%-kal) figyeltek meg alacsony zsírtartalmú, alacsony kalóriatartalmú étkezés esetén.

A repotrektinib csúskoncentrációja táplált körülmények között (magas zsírtartalmú étkezés) 40-160 mg egyszeri szájon át alkalmazott dózist követően körülbelül 4-6 órával alakult ki.

Eloszlás

A repotrektinib humán plazmafehérje kötődése 95,4% volt *in vitro*. A vér-plazma arány 0,56 volt *in vitro*. A repotrektinib egyszeri 160 mg-os szájon át alkalmazott dózist követően a repotrektinib látszólagos eloszlási térfogatának (V_z/F) mértani átlaga (CV%) 432 l (55,9%) volt daganatos betegeknél.

Biotranszformáció

A repotrektinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja, hidroxilált metabolitokat képezve, ami után másodlagos glükuronidáció következik. Egyetlen metabolit sem haladta meg a teljes keringésben lévő gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás 10%-át.

Elimináció

A repotrektinib eliminációja időfüggő a CYP3A4 autoindukciója miatt.

A repotrektinib egyszeri 160 mg-os dózisának szájon át történő alkalmazása után a látszólagos orális clearance (CL/F) mértani átlaga (CV%) 15,9 l/ó (45,5%) volt daganatos betegeknél. A populációs PK-elemzés (popPK) alapján az egyszeri dózis átlagos (SD) terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 68,6 (29,6) óra, az egyensúlyi terminális $t_{1/2}$ pedig 44,5 (20,8) óra volt daganatos betegeknél a becslések szerint.

A [^{14}C]-repotrektinib egyszeri 160 mg-os szájon át alkalmazott dózist követően a radioaktivitás 4,84%-a (0,56% változatlan formában) a vizeletben és 88,8%-a (50,6% változatlan formában) a székletben volt kimutatható.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Vesekárosodás

A popPK-elemzés során az enyhe (eGFR-CKD-EPI 60-90 ml/perc, n = 139) vagy közepesen súlyos (eGFR-CKD-EPI 30-60 ml/perc, n = 27) vesekárosodás nem befolyásolta a repotrektinib clearance-ét. A repotrektinibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR - CKD-EPI < 30 ml/perc).

Májkárosodás

A popPK-elemzés során az enyhe májkárosodás (összbilirubin > 1,0-1,5-szeres ULN vagy GOT > ULN, n = 59) nem befolyásolta a repotrektinib clearance-ét. A repotrektinib farmakokinetikáját nem határozták meg közepesen súlyos (összbilirubin > 1,5-3-szoros ULN) vagy súlyos (összbilirubin > 3-szoros ULN) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az életkor, a testtömeg, a rassz és a nem hatásai

A popPK-elemzés során a repotrektinib farmakokinetikájában nem azonosítottak klinikailag releváns különbségeket felnőtteknél, a nem, az életkor (18-93 évig), a testtömeg (39,5-169 kg) vagy a rassz (ázsiai és fehér) alapján.

Gyermekek és serdülők

A PK adatok a 12 éves és annál idősebb (n = 13, életkor 13-15 év, testtömeg 46,4-76,7 kg) gyermekeknél és serdülőknél álltak rendelkezésre. A popPK-szimulációk alapján a 12 éves és annál

idősebb gyermekeknel és serdülőknél a szisztémás expozíció hasonló a felnőttekéhez, ha a felnőtteknél alkalmazott napi egyszeri 160 mg-os dózist adják 14 napon keresztül, majd a napi kétszer 160 mg-ot.

In vitro vizsgálatok

CYP-enzimek: A repotrektinib indukálja a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 enzimeket és gátolja a CYP3A4/5 (emésztőrendszeri traktus), CYP2C8 és CYP2C9 enzimet.

Egyéb metabolikus útvonalak: A repotrektinib gátolja az UGT1A1-et.

Transzporter rendszerek: A repotrektinib gátolja a P-gp-t, a BCRP-t, az OATP1B1-et, a MATE1-et és a MATE2-K-t. A repotrektinib a P-gp szubsztrátja, valamint a MATE2-K és a BCRP potenciális szubsztrátja.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

A repotrektinibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Genotoxicitás

A repotrektinib nem volt mutagén *in vitro* a bakteriális reverz mutációs (Ames) tesztben.

A repotrektinib aneugenikus mechanizmussal mikronukleusz képződést okozott humán limfoblasztoid TK6 sejtekben *in vitro* és patkányok csontvelőjében *in vivo* 100 mg/ttkg névleges dózist meghaladó dózisban. Az állatok aneugenitásra vonatkozó, megfigyelhető hatást nem okozó szint (NOEL) alatti expozíciója az ajánlott klinikai dózis mellett a humán expozíció kb. 3,4-szerese volt (az AUC alapján).

Reprodukciós toxicitás

Egy patkányokon végzett előzetes embrionális-magzati fejlődési vizsgálatban vemhes patkányoknál teratogén és embrionális-magzati hatásokat (malrotált hátsó végtagok magzati külső malformációja és csökkent magzati testtömeg) és anyai hatásokat (bőr hegesedése és abrasiók a nyaki és mellkasi régióban és megnövekedett testtömeg) figyeltek meg olyan expozíció mellett, amely az ajánlott klinikai dózisú humán expozíciónak kevesebb, mint 2-szerese volt.

A repotrektinibbel nem végeztek célzott termékenységi vizsgálatokat. A patkányokon és majmokon végzett általános toxikológiai vizsgálatokban nem észleltek a hím és nőstény reproduktív szervekre gyakorolt hatást a vizsgált dózisok egyik szintjén sem, ami patkányoknál a hímeknél legfeljebb 2-szeres, nőstényeknél legfeljebb 2,6-szoros expozíciónak felelt meg, majmokban pedig az ajánlott klinikai dózissal a humán expozíció alatt volt.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok

A repotrektinib napi ismételt dózisú, legfeljebb 3 hónapig tartó orális alkalmazását követően a patkányoknál megfigyelt fő toxicitások a humán expozíciós szintek 3-szorosánál kisebb expozíciós szinteken a bőr hegesedése/fekélyesedése, központi idegrendszeri hatások (pl. ataxia, remegés), csökkent vörösvérsejt-paraméterek és csontvelő hipocellularitás voltak.

A majmokban a klinikai expozíció alatti expozíciós határértékek mellett megfigyelt fő toxicitások a következők voltak: hányás, vizes széklet, minimális szubakut/krónikus gyulladás és/vagy minimális vagy enyhe nyálkahártya-hiperplázia a vastagbélben, valamint csökkent vörösvérsejt-paraméterek. A bőrfekélyeket az NTRK-gátlás másodlagos következményének tekintették, ami érzéskiesést és fizikai károsodást eredményezett.

Fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatok

Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban fiatal patkányokat vizsgáltak, amelyeknek legfeljebb 58 napig (a 12. postnatalis naptól [PND] a 70. postnatalis napig) adagoltak repotrectinibet. Központi idegrendszeri mortalitást figyeltek meg a 13. PND és a 15. PND között (ez körülbelül a csecsemőkornak felel meg) $\geq 1,5$ -szeres serdülőkori humán expozíció mellett. A növekedésre gyakorolt negatív hatásokat (csökkent testtömeg, táplálékfogyasztás és combcsonthossz) a serdülőkori humán expozíció $\geq 0,1$ -szeresének megfelelő expozíciós szinteknél figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz
nátrium-lauril-szulfát
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát (csak a 160 mg-os kemény kapszula esetében)

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
brilliantkék FCF (E133 – csak a 160 mg-os kemény kapszula esetében)

Jelölőfesték (40 mg kemény kapszula)

sellak (E904)
indigókármin alumíniumlakk (E132)

Jelölőfesték (160 mg kemény kapszula)

sellak (E904)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály 2 darab, gyermekbiztos, folyamatos szálú (CRCT) polipropilén (PP) záróelemmel.

Minden tartály 60 db kemény kapszulát tartalmaz, falkartonban.
Minden tartály 120 db kemény kapszulát tartalmaz, falkartonban.

Minden karton egy tartályt tartalmaz.

AUGTYRO 160 mg kemény kapszula

PVC/poli(klór-trifluor-etilén) átlátszó buboréksomagolás, alumíniumfóliával ellátott, átnyomható fedéllel.

20 vagy 60 db kemény kapszulát tartalmazó dobozok 10 db kemény kapszulával
buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Augtyro 40 mg kemény kapszula
EU/1/24/1883/001 (60 kapszula)
EU/1/24/1883/002 (120 kapszula)

Augtyro 160 mg kemény kapszula
EU/1/24/1883/003 (20 kapszula)
EU/1/24/1883/004 (60 kapszula)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA
HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet) Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A repotrektinib szövettan-független hatásosságának, a rezisztenciamutációk ellenére fennálló hatásosságának és felnőtteknél a repotrektinib IC-válaszának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a folyamatban lévő TRIDENT-1 I/II. fázisú vizsgálat végleges klinikai vizsgálati jelentését (CSR) (minden kohorsz).	2029. első negyedév
Az <i>NTRK</i> -génfüziót expresszáló szolid tumoros gyermekeknél és serdülőknél, a hatásosság és hosszú távú biztonságosság további vizsgálata érdekében a gyártónak be kell nyújtania a folyamatban lévő CARE vizsgálat (I/II. fázisú, nyílt, biztonságossági, tolerálhatósági, farmakokinetikai és daganatellenes hatás vizsgálat a repotrektinib értékelésére <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> vagy <i>NTRK1-3</i> változást hordozó előrehaladott vagy metasztatikus rosszindulatú daganatos gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél) végleges biztonságosság és hatásossági elemzésének eredményeit.	2030. negyedik negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula
repotrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg repotrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

60 db kemény kapszula
120 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AUGTYRO 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula
repotrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg repotrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

60 db kemény kapszula
120 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUGTYRO 160 mg kemény kapszula
repotrektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

160 mg repotrektinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

20 db kemény kapszula

60 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AUGTYRO 160 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUGTYRO 160 mg kapszula
repotrektinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AUGTYRO 40 mg kemény kapszula AUGTYRO 160 mg kemény kapszula repotrektinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az AUGTYRO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AUGTYRO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AUGTYRO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AUGTYRO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AUGTYRO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az AUGTYRO?

Az AUGTYRO egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a repotrektinib.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AUGTYRO?

Az AUGTYRO az alábbiak kezelésére szolgál:

- a tüdőrák egyik típusában, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrákban” (NSCLC) szenvedő felnőttek, amelyet a *ROS1* gén változása okoz, vagy,
- felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők, akiknek a test különböző részein olyan daganat (szolid tumor) alakul ki, amelyet az *NTRK* gén megváltozása okoz.

ROS1-pozitív nem kissejtes tüdőrák

Az AUGTYRO-t akkor alkalmazzák, ha:

- egy vizsgálat kimutatta, hogy az Ön daganatos sejtjeiben kimutatható egy „*ROS1*” nevű gén megváltozása (lásd alább a „Hogyan fejti ki a hatását az AUGTYRO?” című részt), és
- az Ön daganata előrehaladott – például áttért a test más részeire (áttétes).

NTRK-génfúzió-pozitív daganat (szolid tumor)

Az AUGTYRO-t akkor alkalmazzák, ha:

- egy vizsgálat kimutatta, hogy az Ön daganatos sejtjeiben kimutatható egy „NTRK” nevű gén megváltozása, és a daganatos sejtek az érintett szervben belül vagy a test más szerveire is áttértek, vagy ha a daganat eltávolítására tervezett műtét valószínűleg súlyos szövődeményekkel járna (lásd alább a „Hogyan fejti ki a hatását az AUGTYRO?” című részt), és
- Önt korábban NTRK-gátlónak nevezett gyógyszerekkel kezelték, vagy
- Ön nem részesült NTRK-gátlónak nevezett gyógyszerekkel történő kezelésben, és más kezelések nem megfelelőek az Ön számára.

Hogyan fejti ki a hatását az AUGTYRO?

Az AUGTYRO úgy fejti ki a hatását, hogy a megváltozott NTRK vagy ROS1 gének következtében kialakuló nem megfelelően működő fehérjék aktivitását gátolja. Ezek a rendellenes fehérjék a daganatos sejtek kontrollálatlan növekedését okozhatják. A kóros fehérjék blokkolásával az AUGTYRO lelassíthatja vagy megállíthatja a daganatos sejtek növekedését, és segíthet a daganat zsugorodásában.

2. Tudnivalók az AUGTYRO szedése előtt

Ne szedje az AUGTYRO-t

• ha allergiás a repotrektinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, az AUGTYRO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AUGTYRO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- Önnél nemrégiben szédülés, emlékezetkiesés, zavartság, hallucinációk, mentális állapot változása, izomkoordináció elvesztése vagy koordinálatlan vagy bizonytalan járás fordult elő.
- Önnél korábban bármilyen más tüdőproblémája volt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy rosszabbodó tünetet észlel, beleértve a légszomjat, köhögést vagy lázat.
- Önnél korábban már volt csonttörése, vagy olyan állapota, amely növelheti a csonttörés kockázatát.
- májproblémái vannak.

Egyéb gyógyszerek és az AUGTYRO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- AIDS/HIV- (emberi immunhiányt okozó vírus) fertőzés – például ritonavir, szakvinavir, efavirenz
- gombás fertőzések (gombaellenes szerek) – például ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol
- görcsrohamok (antiepileptikumok) – például karbamazepin vagy fenitoin
- tuberkulózis – például rifampicin
- depresszió – például bupropion, fluvoxamin vagy gyógynövény készítmény, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- daganatos megbetegedések – például apalutamid, everolimusz

- a szervezet immunrendszerének elnyomása vagy az átültetett szerv kilökődésének megakadályozása – például szírolimus, takrolimus, ciklosporin, szulfaszalazin
- gyulladt ízületek vagy autoimmun ízületi betegség (reumatoid artritisz) – metotrexát
- erős fájdalom – például alfentanil, fentanil
- magas vérnyomás – például verapamil, nifedipin, felodipin, valzartán
- a vér koleszterinszintjének csökkentése – például lovastatin, szimvasztatin, rozuvasztatin
- a vércukorszint csökkentése – például repaglinid, tolbutamid, metformin
- gyomorreflux (gyomorégés) – például ciszaprid, omeprazol
- a vérrögök kialakulásának megelőzése – például warfarin, dabigatrán-etexilát
- szívproblémák – például digoxin, edoxabán
- allergia – például fexofenadin
- fogamzásgátlás – ha hormonális szájon át alkalmazható fogamzásgátlót használ, akkor megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd Terhesség és szoptatás).

Az étel és az ital hatása az AUGTYRO-ra

Ne igyon grépfrútlevet, illetve ne egyen grépfrútot vagy keserű narancsot az AUGTYRO-val történő kezelés alatt. Ez káros szintre növelheti a gyógyszer mennyiségét a vérben.

Terhesség és szoptatás

Nők és fogamzásgátlás

Kerülje a teherbeesést a gyógyszer szedése alatt, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot; ha teherbe eshet, a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Nem ismert, hogy az AUGTYRO csökkentheti-e a fogamzásgátló gyógyszerek (tabletta vagy beültetett hormonális fogamzásgátlók) hatását. Ha Ön hormonális fogamzásgátlót használ, akkor további megbízható, nem hormonális fogamzásgátló módszert, például mechanikus módszert (például óvszert) kell alkalmaznia, hogy ne essen teherbe az AUGTYRO szedése alatt és a kezelés abbahagyását követő 2 hónapig.

Beszéljen kezelőorvosával az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Férfiak és a fogamzásgátlás

Női partnerének kerülnie kell a teherbeesést, amíg Ön ezt a gyógyszert szedi, mert ez károsíthatja a magzatot. Ha női partnere teherbe eshet, a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után még legalább 4 hónapig óvszert kell használnia.

Beszéljen kezelőorvosával az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Terhesség

- Ne szedje az AUGTYRO-t, ha terhes. Ez azért szükséges, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot.
- Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa az AUGTYRO-kezelés megkezdése előtt terhességi vizsgálatot fog végeztetni Önnél.
- Ha a gyógyszer szedése alatt vagy az utolsó adag bevételét követő 2 hónap alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Szoptatás

Ne szoptasson a gyógyszer szedése alatt. Ez azért szükséges, mert nem ismert, hogy az AUGTYRO átjut-e az anyatejbe, és így károsítja-e a gyermeket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AUGTYRO befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az AUGTYRO a következőket okozhatja:

- szédülés,
- egyensúlyzavar vagy koordinációs zavar,
- ájulás (elveszítheti az eszméletét),
- fáradtság,
- a mentális állapot megváltozása, zavarodottság, vagy olyan dolgok látása, amelyek nincsenek ott (hallucinációk),
- homályos látás.

Ha ez történik, addig ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket, amíg a tünetek meg nem szűnnek. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével arról, hogy Ön vezethet-e gépjárművet, kerékpározhat-e vagy kezelhet-e gépeket.

Az AUGTYRO nátriumot tartalmaz

Az AUGTYRO kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az AUGTYRO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell alkalmazni?

A javasolt adag az első 14 napban napi egyszer 160 mg, majd napi kétszer 160 mg, amíg kezelőorvosa másként nem rendelkezik.

Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa javasolhat alacsonyabb adagot, vagy akár a kezelés rövid időre történő leállítását is. Alacsonyabb adagok esetén előfordulhat, hogy 120 mg-os (három 40 mg-os kapszula) vagy 80 mg-os (két 40 mg-os kapszula) adagot kell bevennie.

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak vagy az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell szedni az AUGTYRO-t?

Az AUGTYRO-t szájon át – étkezés közben vagy attól függetlenül – vegye be. Minden egyes kapszulát egészben nyeljen le. Ne nyissa fel, ne törje össze, ne rágja szét és ne oldja fel a kapszulák tartalmát.

Ha az előírtnál több AUGTYRO-t vett be

Ha az előírtnál több AUGTYRO-t vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az AUGTYRO-t

Ha kihagyott egy adagot, vagy hányt egy adag bevétele után, vegye be a következő adagot az előírtak szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az AUGTYRO szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előbb megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap szedje az AUGTYRO-t addig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az AUGTYRO szedése után az alábbiak bármelyikét észleli:

- szédül, zavartnak érzi magát, hangulatváltozása, hallucinációi (nem létező dolgokat lát) vagy memóriazavarai vannak (kognitív zavarok), vagy elveszíti az izomkoordinációt, koordinálatlanul vagy bizonytalanul jár (ataxia).
- légszomja van (diszpnoé), köhög, lázas (pirexia) vagy a tüdő hegesedését okozó betegségben szenved
- bármilyen ízületi fájdalmat, csontfájdalmat, elváltozást vagy a mozgásképességében bekövetkezett változást észlel, mivel ez törés jele lehet.

Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, rövid időre leállíthatja a kezelést vagy teljesen abbahagyhatja a kezelést.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Felnőttek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- tüdőfertőzés
- a szervezetben az oxigént szállító egészséges vörösvértestek számának csökkenése (anémia)
- szédülés
- az izomkoordináció elvesztése, bizonytalan járás (ataxia)
- a gondolkodás jelentős megváltozása (kognitív zavarok)
- zsibbadáshoz és bizsergéshez hasonló érzések (paresztézia)
- az agyon és a gerincvelőn kívüli idegek (perifériás idegek) gyulladása (duzzanat és bőrpír) vagy degenerációja, amely zsibbadást, bizsergést, égő érzést okoz (perifériás szenzoros neuropátia)
- alvászavarok
- fejfájás
- ízérzékelés megváltozása (diszgeúzia)
- fényvillanások, homályos látás, fényérzékenység, homályok vagy kettős látás (látászavar)
- légszomj
- köhögés
- hányinger
- hányás
- székrekedés
- hasmenés
- izomgyengeség
- lábfájás és/vagy karfájás
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom (mialgia)
- hátfájás
- láz
- fáradtságérzet (kimerültség)
- csökkent étvágy
- a boka, a láb és a kéz duzzanata
- az izomból származó enzim (kreatin-foszfokináz) megnövekedett vérszintje

- testsúlygyarapodás
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) vagy a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) májenzim megnövekedett mennyisége

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- megnövekedett húgysavszint a vérben (hiperurikémia)
- gyulladás és hegesedést okozó betegségek a tüdőben
- folyadék a tüdő körül (pleurális folyadékgyülem)
- hasi fájdalom
- csonttörések
- a gamma-glutamil-transzferáz vagy az alkalikus foszfatáz májenzimek megnövekedett mennyisége a vérben
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése
- a fehérvérsejtek szintjének csökkenése
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése
- elesés

18. életévet betöltött vagy annál fiatalabb betegek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- a szervezetben az oxigént szállító egészséges vörösvértestek számának csökkenése (anémia)
- fokozott étvágy
- magas káliumszint a vérben
- megnövekedett húgysav vérszint (hiperurikémia)
- szédülés
- az izomkoordináció elvesztése, bizonytalan járás (ataxia)
- a gondolkodás jelentős megváltozása (kognitív zavarok)
- zsibbadás, bizsergés és hasonló érzések (paresztézia)
- alvászavarok
- fejfájás
- ízérzékelés megváltozása (diszgeúzia)
- fényvillanások, homályos látás, fényérzékenység, homályok vagy kettős látás, (látászavar)
- légszomj
- köhögés
- hányinger
- hányás
- székrekedés
- hasmenés
- hasi fájdalom
- csonttörések
- ízületi fájdalom (artralgia)
- láz
- fáradtságérzet (kimerültség)
- az izomból származó enzim (kreatin-foszfokináz) megnövekedett vérszintje
- testsúlygyarapodás
- a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése
- a fehérvérsejtek egy típusának csökkent száma
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz vagy az alkalikus foszfatáz májenzimek megnövekedett mennyisége a vérben

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tüdőfertőzés
- az agyon és a gerincvelőn kívüli idegek (perifériás idegek) gyulladása (duzzanat és bőrpír) vagy degenerációja, amely zsibbadást, bizsergést, égő érzést okoz (perifériás szenzoros neuropátia)
- folyadék a tüdő körül (pleurális folyadékgyülem)
- zsibbadás, bizsergés és hasonló érzések az ajkakban, a nyelvben vagy az egész szájbán (orális paresztézia), izomfájdalom (mialgia)
- izomgyengeség
- elesés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AUGTYRO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AUGTYRO

A készítmény hatóanyaga a repotrektinib.

AUGTYRO 40 mg: 40 mg repotrektinib-et tartalmaz kapszulánként

AUGTYRO 160 mg: 160 mg repotrektinib-et tartalmaz kapszulánként

Egyéb összetevők:

- *Kapszula tartalma:* Mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, kroszkarmellóz-nátrium, szilícium-dioxid, vízmentes kolloid és magnézium-sztearát (csak a 160 mg-os kemény kapszulák esetén) (lásd 2. pont).
- *Kapszulahéj:* Zselatin, titán-dioxid (E171), brillantkék FCF (E133 – csak a 160 mg-os kemény kapszulák esetén).
- Jelölőfesték (40 mg kemény kapszula): Sellak (E904) és indigókármin alumíniumlakk (E132)
- Jelölőfesték (160 mg kemény kapszula): Sellak és titán-dioxid.

Milyen az AUGTYRO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az AUGTYRO 40 mg kemény kapszulák (kapszulák) átlátszatlan fehér színű kapszulák, kék színű „REP 40” lenyomattal.

Az AUGTYRO 160 mg kemény kapszulák (kapszulák) átlátszatlan kék színű kapszulák, fehér színű „REP 160” lenyomattal.

Az AUGTYRO 40 mg-os kapszula 60 vagy 120 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Az AUGTYRO 160 mg-os kapszula 10 db kemény kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban van kiserelve. Minden doboz 20 vagy 60 db kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.